

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N°

85

TITRE DE LA THESE

LE PHÉOCHROMOCYTOME CHEZ L'ENFANT:
apport d'une observation personnelle
et revue de la littérature

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame NIVELON Annie

née le 9 Juillet 1935

à Aix-les-Bains - Savoie

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N°

TITRE DE LA THESE

LE PHÉOCHROMOCYTOME CHEZ L'ENFANT:
apport d'une observation personnelle
et revue de la littérature

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame NIVELON Annie

née le 9 Juillet 1935

à Aix-les-Bains - Savoie





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553406_0010

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY,
DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBERON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PICEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SCHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD PAUL	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale

GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
X....	Clinique des maladies infectieuses
X....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X....	Clinique gynécologique
X....	Hydrologie, thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOULLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCHILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur JEUNE

Assesseurs : MM. le Professeur MONNET

le Professeur Agrégé LARBRE

le Professeur Agrégé MORNEX

le Professeur Agrégé BETHENOD

Cette thèse est dédiée

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Il représentait le "Médecin de famille" dont la bonté et le dévouement n'étaient jamais en défaut. C'est à lui que nous devons de chercher à connaître autant le malade que sa maladie.

A MA MERE

Elle a vécu profondément toutes nos études médicales, nous consacrant tout son temps et sa tendre sollicitude. Nous lui devons ce que nous sommes. Qu'elle trouve ici un témoignage bien modeste de notre immense reconnaissance.

A MON MARI, A ISABELLE ET NATHALIE

Leur pensée ne me quitte pas.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SOEUR ET A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. JEUNE

C'est au cours d'un semestre d'Externat passé dans son Service que s'est décidée notre orientation pédiatrique.

Nous admirons la prestigieuse étendue de ses connaissances, la rapidité et la précision de sa pensée.

Nous regrettons de n'avoir pu par la suite travailler de nouveau sous sa conduite à l'Hôpital Debrousse.

Il a toujours fait preuve à notre égard d'une grande bienveillance dont nous lui sommes très reconnaissante.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse. Nous espérons ne pas trop le décevoir.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. MONNET

Nous apprécions à leur prix son esprit hautement scientifique, son charme souriant et calme, le ton enjoué et détendu qu'il sait donner à son enseignement.

Il nous a appris la rigueur du raisonnement, la valeur du mot juste et les bases solides qui forment le fond de la connaissance du Pédiatre.

Nous lui sommes profondément reconnaissante de l'accueil charmant qu'il nous a toujours réservé et le remercions de nous permettre de continuer à travailler dans son Service.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Son nom reste lié à toute notre carrière médicale. Nous avons une grande admiration pour son raisonnement extrêmement clair et précis, l'étendue de ses connaissances qu'il sait si bien mettre à la portée de tous. Il a bien voulu, dès nos premiers semestres d'Externat, nous accorder sa sympathie et sa confiance. Nous voudrions ne pas l'avoir trop déçu.

Monsieur le Professeur Agrégé R. MORNEX

Nous avons pu apprécier la clarté et la solidité de son raisonnement au cours de mois trop brefs passés dans le Service du Professeur GUINET.

Ce travail lui doit tout. Il nous a guidée tout au long de son exécution, avec beaucoup de gentillesse. Nous savons à quel point ce sujet lui tient à coeur. C'est un honneur pour nous de le compter aujourd'hui parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé H. BETHENOD

Nous n'avons pas été son élève et le regrettons car nous avons appris à connaître son inépuisable gentillesse et l'ambiance chaude qu'il fait régner dans son Service.

Nous sommes très heureuse qu'il ait accepté d'être parmi nos Juges et l'en remercions très vivement.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. MAGNIN

Il a bien voulu nous confier la surveillance
pédiatrique de sa Maternité à l'Hôpital de
la Croix-Rousse. Qu'il veuille trouver ici
le témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur THIERS
Monsieur le Professeur BERTOYE
Monsieur le Professeur MALLET-GUY
Monsieur le Professeur POLLOSSON
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Professeur REVOL
Monsieur le Professeur JEUNE

EXTERNAT EN PREMIER :

Monsieur le Professeur DARGENT
Monsieur le Docteur POMMATAU
Monsieur le Docteur TOURAINÉ

INTERNAT :

Monsieur le Professeur Agrégé NAUSSAC
Monsieur le Docteur IMBERT
Monsieur le Professeur JEUNE
Monsieur le Professeur BERNHEIM (in memoriam)
Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS
Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE
Monsieur le Professeur MONNET
Monsieur le Professeur GONIN
Monsieur le Professeur Agrégé DELAHAYE
Monsieur le Professeur GUINET
Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX

A nos conférenciers d'Externat et d'Internat

Messieurs les Docteurs PASQUIER, CHASSARD,
MOLLARD, BOULIER, CHABAL, TRILLET.

A TOUS NOS AMIS.

INTRODUCTION

Parmi les causes d'hypertension artérielle chez l'enfant, le phéochromocytome, dont la responsabilité n'est certes pas au premier plan, revêt cependant un intérêt certain. Il représente, en effet, une des rares causes justiciables d'un traitement radical et d'une restitution "ad integrum" de l'état antérieur, alors que les autres causes impliquent le plus souvent un pronostic sombre à brève échéance.

Mais il ressort de l'étude de la littérature, que ce diagnostic est souvent évoqué tardivement étant donné l'apparente banalité de la symptomatologie fonctionnelle et l'absence de prise systématique de la T.A. chez l'enfant, geste pourtant simple et de parfaite inocuité. Le tableau clinique, tout en conservant les grandes lignes de celui, désormais classique, présenté par l'adulte, revêt en pédiatrie une originalité qu'il nous a paru bon de préciser.

Il existe à notre connaissance 129 cas de phéochromocytomes d'enfants jusqu'à 15 ans, actuellement publiés, auxquels vient s'ajouter notre observation personnelle. Nous en avons étudié 127 dans le texte ; pour les autres, nous nous sommes contentés de résumés d'observation publiés dans des revues générales. Le nombre des cas est allé en augmentant de fréquence avec les années, grâce à la meilleure connaissance de l'affection dont le diagnostic devenait plus facile à mesure que se développaient les techniques de radiologie et de biochimie.

Les observations ont été numérotées par ordre chronologique ; on en trouvera la liste à la fin de l'ouvrage. Ce sont ces numéros qui sont utilisés comme références dans le texte.

OBSERVATION PERSONNELLE

Daniel PLA..., né le 21/6/1957, ne présente aucun antécédent pathologique personnel ou familial. Il est né à terme et s'est développé normalement.

Les premiers troubles apparaissent en Janvier 1964 : l'enfant manque d'entrain, est pâle, maigrît, et présente des sueurs insolites en cette saison, survenant surtout le soir après le coucher.

Vers la mi-février, survient un épisode grippal, marqué par une poussée fébrile à 39°, des sueurs abondantes et des céphalées intenses. A partir de cette date, vont se répéter des "crises" comportant céphalées, douleurs abdominales, sueurs et pâleur.

- Les céphalées surviennent surtout le matin, de siège fronto-orbitaire, bilatérales, très violentes. Elles durent de 2 à 3 minutes et s'accompagnent parfois de vomissements. Elles surviennent au rythme de 2 à 3 par semaine et ne reconnaissent pas de cause déclenchante précise.

- Les douleurs abdominales surviennent brutalement dans la journée, siègent dans la région épigastrique ou dans l'hypocondre gauche. Leur intensité, au début discrète, s'accentue peu à peu. Leur durée est brève, de 1 à 2 minutes ; elles ne sont déclenchées ni par la miction, ni par la défécation et ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de vomissements.

- Les accès de sueurs ne sont pas toujours associés aux douleurs abdominales ou aux céphalées. Ils surviennent subitement, sans notion d'effort. Très intenses, ils inondent l'enfant et s'accompagnent de refroidissement et de crampes des extrémités, mais sans véritable syndrome de RAYNAUD.

La pâleur a été remarquée par l'entourage, elle s'accentue par moments. En outre, le poids est stationnaire depuis l'année précédente, l'asthénie est considérable et l'enfant présente une constipation inaccoutumée et un syndrome polyuro-polydysique depuis la mi-février.

Ce n'est qu'au début du mois d'Avril 1964 que la tension artérielle est mesurée pour la première fois et trouvée à 22, ce qui motive l'hospitalisation dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Roanne (Dr. H. DUC). Le diagnostic de phéochromocytome, aussitôt soupçonné cliniquement, est confirmé par un test à la régitine et l'enfant est dirigé sur la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital DEBROUSSE (Pr. M. JEUNE) pour des examens complémentaires préopératoires.

A l'entrée, le 8/4/1964, l'enfant pèse 21,1 kg, mesure 118 cm (normes pour 7 ans = 21,8 kg et 120 cm). Il est en assez bon état général, apyrétique, mais pâle et anxieux.

A l'examen, l'HTA est permanente, mais fluctuante, allant de 15/8 à 27/20. Elle s'accompagne d'une tachycardie à 120-130/minute, également permanente, et à l'auscultation cardiaque, d'un souffle systolique parasternal gauche d'intensité 2/6, de type éjection aortique, avec clangor du 2^e bruit. L'auscultation pulmonaire est normale. La palpation abdominale ne révèle pas de masse tumorale et ne déclenche pas de "crise". Le toucher rectal est normal.

Il existe dans la région cervicale de petites macules beiges, n'évoquant pas la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.

Le reste de l'examen clinique est normal : il n'y a pas d'hypertrophie ni de souffle thyroïdiens ; il n'y a pas de souffle au niveau des vaisseaux rénaux.

Mais l'HTA s'accompagne d'un retentissement viscéral sévère :

- L'examen ophtalmologique révèle une baisse de l'acuité visuelle importante : 2/10 à chaque oeil, et un flou papillaire bilatéral, qui se transforme rapidement en un oedème avec multiples exsudats rétiniens et étoiles maculaires. La TACR oscille entre 110 et 130.
- L'atteinte cérébrale est objectivée par un EEG qui montre un important ralentissement de tous les rythmes, traduisant une souffrance cérébrale diffuse.
- Le coeur reste de volume normal, mais l'ECG est celui d'une hypertrophie ventriculaire gauche sévère : onde Q profonde en V4, V5, V6.
- Les signes rénaux sont plus discrets, mais indiscutables :

Diurèse = 850 cc/jour environ.

Albuminurie = 0,30 g/litre (0,25 g/24 heures).

Compte d'Addis : 250 hématies/minute et 250 leucocytes/minute.

Urée sanguine : 0,50 g/litre

Ianogrammes sanguin et urinaire normaux.

Epreuve de dilution-concentration : 1004 à 1014 avec une osmolarité urinaire maxima ne dépassant pas 259 mosmoles et une concentration urétique maxima de 13 g/litre. En outre, il existe un certain degré d'opsiurie, puisqu'en 4 heures, l'enfant n'élimine que 34 % de l'eau ingérée.

Le diagnostic de phéochromocytome est affirmé par :

- Le test à la Régitine pratiqué à Roanne : l'injection I.V. de 1 mg de Régitine fait tomber la TA maxima de 22 à 12 en 6 minutes. L'épreuve s'accompagne de pâleur, d'agitation et de douleurs de l'hypocondre droit. En une dizaine de minutes, la TA remonte à 21/15.
- Le dosage des catécholamines :

Dans les urines :

méthode fluorimétrique : Adréaline 720 γ /24 heures
Noradréaline : 6880 γ /24 heures.

méthode biologique sur chien à moelle détruite :
exprimée en Noradréaline. 6000 γ /24 heures

Un dosage pratiqué sur une miction de 250 cc après une crise paroxystique montre : 10 000 γ /litre de Noradréaline.

Acide vanil-mandélique urinaire : 52 mg/litre sur une miction de 100 cc.

Dans le sang : méthode fluorimétrique :

Adréaline : 512 γ /litre
Noradréaline : 62 γ /litre.

- Le siège de la tumeur est recherché par les examens radiologiques :

La radiographie sans préparation de l'abdomen et l'urographie intraveineuse sont normales.

Le rétro-pneumo-péritoine permet de voir en radioscopie télévisée et sur les clichés précoces une opacité se projetant en avant du pôle supérieur du rein droit et distincte de la surrénale. L'image est beaucoup plus nette sur les clichés retardés pratiqués 8 heures après l'injection d'air. Le côté gauche paraît normal.

La radiographie thoracique et la radiographie de la région cervicale ne révèlent pas d'autres localisations tumorales.

Des examens complémentaires cherchent à mettre en évidence d'éventuels troubles endocriniens ou métaboliques associés :

Cholestérol : 2,20 g/litre

PBI : 3,4 χ /100 cc de plasma

L'exploration par l'I131, perturbée par l'urographie intraveineuse récente, ne permet aucune conclusion.

Aldostéronurie : 5 χ /24 heures

Hyperglycémie provoquée par voie I. V. (10 gr de glucose)

témoin : 0,95 g/litre ; 20e minute : 2,07 g/litre ; 35e minute : 1,88 g/litre ;
50e minute : 1,70 g/litre ; 65e minute : 1 g/litre ; 95e minute : 0,77 g/litre. (méthode à la glucose-oxydase).

Lipidogramme : alpha-lipoprotéine : 30 %

bêta-lipoprotéine : 70 %

Hémogramme : G.R. : 4 670 000

GB : 9 500

Hb : 11,5 g/litre

P.N. : 74

P.E. : 1

L : 4

MM : 10

M : 11

Vitesse de sédimentation globulaire : 19 % en une heure.

La date de l'intervention est fixée au 29/4/1964, car l'état de l'enfant s'aggrave rapidement du fait de la succession des crises paroxystiques.

La veille et le matin de l'intervention, l'enfant reçoit 50 mg de Cortisone I.M. La prémédication administrée 1/2 heure avant l'entrée en salle d'opé-

ration comporte 120 mg de Nembutal exclusivement. L'anesthésie (Dr. BEJUIT) nécessite 0,30 g de Nesdonal associé à 1/4 mg d'atropine et à un peu de d-tubocurarine pour l'intubation. Par dénudation, un cathéter est mis en place dans la veine saphène externe, avec un robinet à trois voies permettant le passage de trois solutions :

- 250 cc soluté physiologique (ClNa à 9 °/..).
- 250 cc soluté glucosé isotonique à 50 °/.. + 8 mg noradrénaline.
- 250 cc soluté glucosé isotonique à 50 °/.. + 100 mg hydrocortisone.

L'intervention (Dr JAUBERT DE BEAUJEU, Dr MOLLARD) permet d'enlever une tumeur arrondie très vascularisée en surface, séparée du pôle supérieur du rein droit par une petite zone de surrénale normale et se cachant en partie sous la veine cave inférieure, ce qui rend sa dissection longue et délicate. Après la ligature de plusieurs grosses veines se rendant à la veine rénale et à la face postérieure de la veine cave inférieure, se produit une baisse notable de la TA de 20 à 7. La perfusion de Noradrénaline est alors mise en route (30 γ /minute). Elle permet une remontée tensionnelle à 11, mais après l'ablation de la tumeur se produit un grand collapsus avec TA imprenable. La noradrénaline permet à nouveau de rétablir un chiffre tensionnel voisin de 10. Enfin, 2 heures après la fin de l'intervention, survient un nouveau collapsus qui ne cède qu'à des doses encore plus fortes de noradrénaline (80 γ /minute). La perfusion de noradrénaline est poursuivie 12 heures de façon permanente et à faibles doses (10 γ /minute) puis discontinuée pendant les 12 heures suivantes. En outre l'enfant reçoit 500 cc de sang (correspondant aux pertes opératoires) et 150 mg d'hydrocortisone intra-veineuse.

Le réveil anesthésique est lent et la TA se maintient pendant les premières heures autour de 8. L'hydrocortisone est poursuivie les 2 jours suivants à doses dégressives.

Les suites opératoires sont troublées par une paraplégie flasque dépistée dès les premières 24 heures, mais dont la topographie se précise les jours suivants :

- Les troubles moteurs prédominent au membre inférieur gauche et aux extrémités. Le réflexe rotulien gauche est aboli. Il n'y a pas de signe de BABINSKI. Le réflexe crémasterien est aboli à gauche ainsi que les réflexes cutanés abdominaux.
- Les troubles sensitifs comportent une douleur inguinale gauche, une hyperesthésie en selle, une thermo-anesthésie isolée limitée à la face postérieure de la cuisse gauche.

- Les troubles sphinctériens entraînent une rétention d'urines et une incontinence des matières.

Cette paraplégie régresse progressivement mais les troubles sphinctériens générateurs d'infection urinaire ne disparaissent que 3 mois après l'intervention.

En dehors de cet accident, les suites sont remarquablement simples :

- Du point de vue général, l'enfant est transformé : le poids passe de 20,5 kg à 26 kg, 2 mois 1/2 après l'intervention. L'anxiété a totalement disparu ainsi que les troubles fonctionnels dès le lendemain de l'intervention.
- Du point de vue cardio-vasculaire, la TA reste stable à 10,5/6,5 avec un pouls à 84/minute. Le souffle systolique et la surcharge électrique du ventricule gauche disparaissent.
- Au fond d'oeil, l'oedème papillaire a disparu un mois après l'intervention, mais l'acuité visuelle reste faible et il persiste des exsudats anciens. La TACR est normale à 20.
- L'état rénal est difficile à comparer à celui de la phase préopératoire du fait de l'infection urinaire : l'albuminurie est intermittente avec leucocyturie importante et bactériurie, mais l'azotémie est à 0,10 g/litre et une épreuve de dilution-concentration montre la disparition de l'opsiurie (élimination de 113 % de l'eau ingérée en 4 heures) et surtout un très bon pouvoir de dilution (1004) et de concentration (1025) du rein.
- L'hyperglycémie provoquée est normalisée.
- Le dosage des catécholamines urinaires montre :

1 mois après l'intervention :

13,2 γ /24 heures d'adrénaline, 67 γ /24 heures Noradrénaline
(méthode fluorimétrique)
acide vanil-mandélique : 1,8 mg/24 heures.

3 mois après l'intervention :

12 γ /24 heures d'adrénaline, 58 γ /24 heures noradrénaline
(méthode fluorimétrique).

L'enfant a été revu en consultation 6 mois après l'intervention : la TA est à 11/5,5, les séquelles de la paraplégie sont minimales. Seule persiste une infection urinaire. Le fond d'oeil ne révèle plus que des exsudats très condensés à droite mais l'acuité visuelle reste très faible et les papilles sont pâles.

Enfin 8 mois après l'intervention, la TA est toujours normale à 10,2/8, sans autres troubles fonctionnels que la baisse de l'acuité visuelle qui correspond au fond d'oeil à un véritable aspect d'atrophie optique.

Le dosage des catécholamines urinaires montre :

16,8 γ /24 heures d'adrénaline, 20,4 γ /24 heures de noradrénaline (méthode fluorimétrique).

VMA 6,2 mg/24 heures.

Le dosage plasmatique :

8,3 γ /litre de plasma d'adrénaline
23 γ /litre de plasma de noradrénaline.

Anatomie pathologique (Dr A. PERRIN)

La tumeur pèse 34 g. L'image histologique est absolument typique de phéochromocytome avec une capsule fibreuse assez épaisse et très dense, comportant d'assez nombreuses fibres musculaires lisses. La tumeur elle-même a tous les caractères habituels avec ses cellules chromaffines au protoplasme fumeux et aux noyaux à chromatine irrégulière. Les cellules de la trame sont nombreuses et de morphologie protéiforme. On note la richesse en capillaires avec quelques lacs vasculaires, des cloisons fibreuses et quelques flots hémorragiques.

Etude biologique de la tumeur (Dr R. MORNEX) :

méthode biologique : Adrénaline : 858 γ /g de tissu tumoral.
Noradrénaline : 2685 γ /g de tissu tumoral.

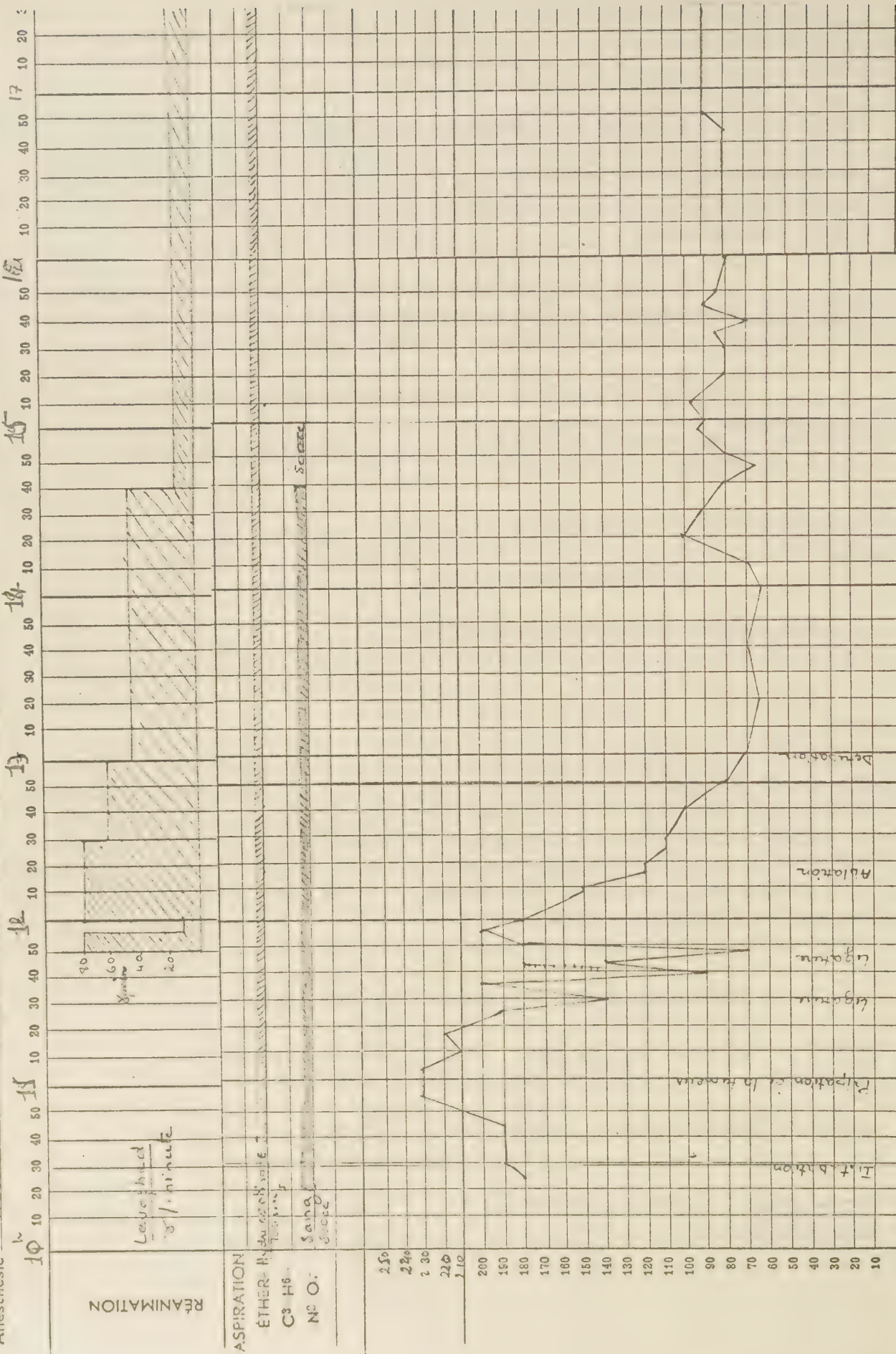
méthode fluorimétrique : Adrénaline 81 γ /g de tissu tumoral.
Noradrénaline : 1045 γ /g de tissu tumoral.

Acide vanil-mandélique : 1020 mg % , soit 144,8 mg pour la totalité du liquide tumoral.

Ag'

Anesthésie
Néolonal 1. tubo-cannule N.O.-O₂

Chirurgien-



HISTORIQUE - GENERALITES

HISTORIQUE

C'est en 1912 que PICK créa le terme de phéochromocytome pour désigner des tumeurs électivement colorées par les sels de chrome. Ces tumeurs étaient connues depuis une centaine d'années et en 1896, MANASSE y avait retrouvé la coloration propre aux cellules médullo-surréaliennes décrite par HENLE en 1865.

Il faut attendre 1922 et l'observation de LABBE, TINEL et DOUMER pour que soit décrit chez l'homme le tableau clinique provoqué par une telle tumeur. Dès lors, on pressentait l'intervention des amines hypertensives déjà signalées par ORTH en 1914.

La cure chirurgicale fut réalisée avec succès pour la première fois par MAYO en 1927 mais c'est PINCOFF en 1929 qui, le premier, posa le diagnostic avant l'intervention et réalisa avec succès l'exérèse.

Cependant, les recherches biologiques se poursuivaient. BEER, KING et PRINZMETAL en 1937 montraient la présence d'adrénaline dans le sang d'un malade porteur d'un phéochromocytome. Les travaux sur la physiologie des hormones médullo-surréaliennes permettaient la mise au point de tests vasculaires à fin diagnostique :

- test à l'histamine proposé par ROTH et KVALE en 1945
- test au Benzodioxane avec GOLDENBERG en 1947
- test à la Régitine introduit en 1949 par GRIMSON et LONGINO

Parallèlement, on cherchait à doser l'hyperproduction des amines hypertensives. GOLDENBERG, en 1948, proposa de les doser dans le sang. Mais surtout les importants travaux de Von EULER et de son école, de 1946 à 1950, montrèrent la présence d'adrénaline et de noradrénaline dans les urines et en mirent au point le dosage. A partir de 1957, les travaux d'ARMSTRONG ouvrirent la voie au dosage des métabolites.

Le traitement chirurgical bénéficia également des progrès faits sur la physiologie de la médullo-surrénale et la physiopathologie du phéochromocytome. La réanimation appropriée permettait alors de parer

aux à-coups tensionnels dangereux qui avaient grevé les premiers résultats d'une importante mortalité opératoire.

Chez l'enfant, le premier cas décrit fut celui de MARCHETTI en 1904. Il s'agissait d'un garçon de 15 ans décédé de typhoïde chez lequel l'autopsie mit en évidence des tumeurs surrénaliennes bilatérales. Les cas restent rares puisqu'en 1953 GOLDFARB n'en retrouve que 15. Cependant, les recherches se multiplient et le nombre des cas publiés augmente rapidement comme en témoignent les revues générales de :

1955 : SMID et DUSHANE : 27 cas
1956 : TEVETOGLU : 47 cas
1958 : ZINTEL : 72 cas
1963 : STACKPOLE : 100 cas
1965 : 130 cas.

FREQUENCE - AGE - ETIOLOGIE

Le phéochromocytome reste rare chez l'enfant puisque ROYER dans sa statistique personnelle portant sur 110 hypertensions artérielles infantiles n'en retrouve qu'un cas.

L'âge est indifférent et l'on a décrit la tumeur jusque chez le prématuré (127). Cependant la fréquence croît avec l'âge et 66 % des cas concernent des enfants entre 10 et 15 ans.

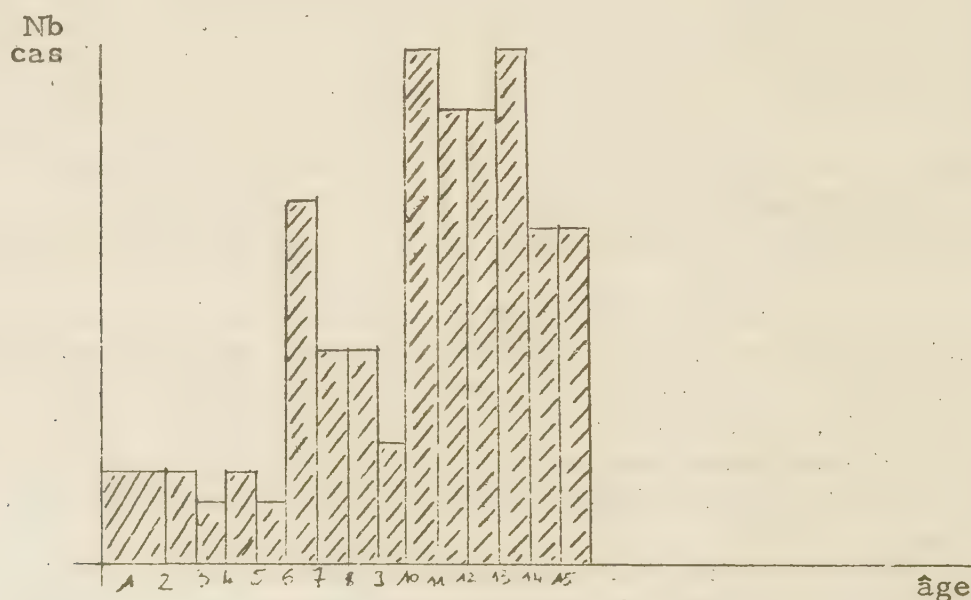


Tableau II

Contrairement à ce que l'on voit chez l'adulte où la répartition entre les deux sexes est équivalente, le garçon est plus atteint que la fille (67 % contre 33 %).

L'influence raciale ne peut être appréciée. Le grand nombre d'observations américaines ne permet pas de prendre en considération la relative fréquence chez les noirs.

Deux conditions étiologiques sont favorisantes et à retenir :

- la fréquence des cas familiaux : 11 cas sont certains (45 - 51 - 52 - 67 - 68 - 69 - 84 - 101 - 106 - 118 - 121), 3 sont douteux, un des ascendants étant décédé de façon précoce dans un tableau d'hypertension maligne (24 - 37 - 57).

- L'association ou l'alternance dans une même famille avec la neuro-fibromatose de RECKLINGHAUSEN, la maladie de Von HIPPEL LINDAU et les angiomatoses (47 - 112).

La notion familiale est précieuse. Elle peut permettre de faire un diagnostic précoce dans une fratrie où un phéochromocytome a déjà été observé. C'est ainsi que chez une fillette de 6 ans (121), le diagnostic fut rapidement soupçonné, étant donné l'atteinte du frère de 10 ans (118) un an auparavant.

Du point de vue génétique, SMITS et HUIZINGA qui ont fait une étude sur 87 membres d'une même famille et ont découvert ainsi 4 tumeurs et en ont suspecté 10 autres (101), admettent que le trait phéochromocytome est transmis comme un caractère dominant avec une égale fréquence dans les deux sexes et un haut degré de pénétrance.

En effet :

- il y a plus de sujets malades dans la famille étudiée que le voudrait une hérédité de type récessif,

- l'un des ascendants directs est fréquemment atteint (5 familles sur 8 étudiées),

- pour SMITS, 33% des descendants sont affectés. Le chiffre théorique de 50 % n'est pas retrouvé mais beaucoup d'enfants sont morts en bas âge sans que l'on sache ce qu'aurait été leur devenir.

Ces données montrent bien l'intérêt qu'il y a à faire une enquête familiale devant un phéochromocytome et même à surveiller, du point de vue tensionnel, les autres membres de la fratrie.

L'association à la maladie de RECKLINGHAUSEN, classique chez l'adulte (6 % des cas pour HERMANN et MORNEX) n'a été retrouvée que dans un seul cas d'enfant (47). La mère était également porteuse de la neurofibromatose mais n'avait pas de phéochromocytome. Cette association ne comporte pas d'incidence clinique particulière mais là encore, elle incite à une surveillance de la famille du point de vue tensionnel.

Dans deux cas (106 - 112), il existait dans la famille de l'enfant atteint des angiomatoses et des maladies de Von HIPPEL LINDAU. Sur les 199 membres d'une famille étudiée par TISHERMAN, il fut retrouvé 7 phéochromocytomes, 30 hypertensions artérielles de cause inconnue, 2 maladies de Von HIPPEL LINDAU, 22 neurofibromatoses et 2 hémangiomes extensifs.

Il existe donc une parenté indiscutable entre les phacomatoses et le phéochromocytome. Leur mode de transmission est identique. L'embryologie apprend leur origine commune puisque les cellules chromaffines de la médullo-surrénale naissent de la crête neurale primitive.

Dans ces formes, le pronostic est réservé, étant donné la possibilité de survenue d'une de ces affections même après exérèse du phéochromocytome.

D'autres associations ont été décrites mais à titre tout à fait exceptionnel et ne se sont pas rencontrées chez l'enfant :

- mégacolon et méga-uretère : 2 cas où le phéochromocytome ne s'est révélé qu'à l'âge adulte
- malformation rénale congénitale, sténose aortique, dystrophie d'ALBRIGHT, cataractes.

ETUDE CLINIQUE

I - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE : LES SIGNES FONCTIONNELS

La séméiologie de l'affection se caractérise par sa richesse et sa banalité, notions qui expliquent le recul souvent important que l'interrogatoire, parfois pratiqué a posteriori, permet de retrouver. Dans 115 cas où cette notion a été précisée, les troubles remontaient

- à moins d'un mois : 9,5 %
- moins de 6 mois : 24,5 %
- de 6 mois à 1 an : 21 %
- plus d'un an : 45 %.

Parfois la bonne tolérance des troubles a été telle que le diagnostic n'a été reconnu qu'à l'âge adulte. C'est le cas de 10 malades cités par H. HERMANN et R. MORNEIX et que nous avons exclus de cette statistique. C'est ainsi que le malade de WELTI opéré à l'âge de 22 ans, souffrait de migraines depuis l'âge de 6 ans.

1) Les céphalées

représentent le symptôme le plus fréquent (70 % des cas). Associées ou non à d'autres signes, elles peuvent être permanentes ou paroxystiques, survenant plus volontiers la nuit ou le matin. Il n'existe pas de cause déclenchante nette, parfois l'effort est en cause. Leur localisation est très variable, plus souvent frontales ou occipitales. Elles sont intenses, rebelles aux antalgiques habituels et peuvent s'accompagner de photophobie, de vertiges ou d'épistaxis.

2) Les sueurs

sont également fréquentes (65%), soit permanentes, soit par accès isolés ou associées aux céphalées. Elles se voient également souvent la nuit et leur intensité a pu faire parler d'un enfant littéralement inondé. Elles attirent précocement l'attention de la famille mais il est rare que l'on s'inquiète sur ce seul symptôme.

3) Les troubles digestifs

sont beaucoup plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

. Les nausées et les vomissements accompagnent souvent les céphalées. Leur caractère spontané et sans effort a pu faire évoquer dans 44 cas la néoformation intra-crânienne.

. Des douleurs gastriques ou abdominales peuvent survenir par crises diffuses ou localisées. Une observation fait état de douleurs vésicales à la miction (42).

. La constipation est un symptôme très particulier à l'enfant (8 %), elle est souvent opiniâtre et a même pu conduire le malade de GOLDFARB à l'occlusion intestinale et au décès.

4) Les signes cardio-vasculaires

Des palpitations sont retrouvées dans 20 % des cas. Elles représentent la traduction fonctionnelle d'une tachycardie toujours constatée au poulx. Là encore, on ne leur retrouve pas obligatoirement de cause déclenchante et elles ont pu faire parler de "cœur nerveux". Si elles s'accompagnent souvent d'oppression thoracique, ce n'est que dans 3 cas que de véritables douleurs constrictives pseudo-angineuses ont été observées (4 - 82 - 99). La tachycardie paroxystique a été discutée chez le malade de WATT devant une fréquence cardiaque de 200 pulsations/minute, responsable d'une défaillance circulatoire périphérique. La dyspnée, retrouvée dans 5,8 % des cas, traduit également cette défaillance circulatoire, survenant à l'effort ou au repos, d'allure paroxystique ou permanente, elle a pu égarer vers une affection cardiaque autonome.

5) Les troubles vasomoteurs

sont fréquents, signalés dans 33 % des cas. Ils atteignent principalement les extrémités qui sont froides au moment des accès de sueurs, ou plus souvent moites, rouges ou cyanosées et même parfois bouffies pseudo-acrodyniques (29 - 70). Une éruption érythémato-squameuse a été signalée par SMITH. De façon plus exceptionnelle, les troubles vasomoteurs siègent à la face, isolément ou en association avec les troubles des extrémités. A un degré de plus, on a pu constater de véritables spasmes artériels des extrémités (122- 126) analogues à ce que l'on voit dans la maladie de RAYNAUD, pouvant aller jusqu'à la gangrène d'un orteil (122).

6) Des troubles visuels

existent dans 30,2 % des cas. Ils consistent le plus souvent en une baisse plus ou moins rapide de l'acuité visuelle s'effectuant en quelques semaines ou même quelques jours, et pouvant aboutir à la cécité complète (16 - 17). Des phénomènes d'amaurose transitoire ont été également observés (40 - 96) ainsi qu'un scotome central pouvant évoquer la névrite optique (50 - 83). Enfin parmi les troubles fonctionnels de la vision, il faut signaler la possibilité de diplopie (91), d'amblyopie (57). Ces signes oculaires peuvent être au premier plan notamment la baisse de l'acuité visuelle. L'enfant est alors amené en premier lieu à l'ophtalmologiste (13 - 19 - 83),

7) Les troubles neuro-psychiques

revêtent une grande importance chez l'enfant puisqu'ils sont signalés dans 46,6 % des cas. Le plus souvent il s'agit de troubles du comportement qui sont suffisamment nets pour attirer l'attention de l'entourage. C'est soit une hyperémotivité, soit une irritabilité avec agressivité (60) ou angoisse. Plus rarement et à l'inverse, l'enfant est somnolent, morose, replié sur lui-même. SNYDER signale même un accès maniaque lors du pneumo-rein (11).

Les convulsions ont été notées dans 13,3 % des cas, généralisées ou localisées (62 - 73). Elles peuvent survenir soit comme mode de début, soit émailler une évolution déjà prolongée. Il en est de même des accidents vasculaires cérébraux rencontrés chez 6 malades, à type d'hémorragie cérébro-méningée et accompagnés d'une hémiplégie ou d'hémi-parésie. Ils sont responsables d'un certain nombre de décès. Dans ces cas, l'EEG, lorsqu'il a été pratiqué, a montré des signes hémisphériques plus ou moins transitoires mais il a pu être trouvé perturbé dans quelques observations en l'absence de toute manifestation neurologique objective.

C'est ainsi qu'APTER note la possibilité de ralentissement diffus du rythme, de sensibilité anormale à l'hyperpnée ou de signes irritatifs diffus.

8) Un syndrome polyuro-polydypsique

est constaté dans 30 % des cas. Il a pu atteindre 6 à 7 litres de diurèse par jour chez le malade de TEVETOGLU. Cette polyurie souvent à type de nycturie peut entraîner une énurésie. Enfin dans certains cas, la polyurie se limite à la période qui suit une crise paroxystique.

Tous ces signes fonctionnels peuvent survenir de façon isolée mais, surtout, ils s'associent entre eux et les plus fréquemment retrouvés sont les céphalées et les sueurs. L'un ou l'autre est pratiquement toujours présent dans le tableau clinique.

Dans 42,5 % des cas, les Auteurs ont retrouvé à l'interrogatoire le caractère paroxystique des symptômes et parlent "d'accès", de "crises" ou d'"attaques". Aux céphalées ou aux sueurs, s'associent alors les autres signes de façon variable. Ces crises, analogues à celles que l'on rencontre chez l'adulte, n'ont pas entraîné le plus souvent de contrôle de la tension artérielle mais lorsque celle-ci a été surveillée, en particulier au cours de l'hospitalisation, on a pu constater une élévation du chiffre tensionnel au moment de l'acmé des symptômes.

La survenue des crises est variable, elle peut être favorisée par l'émotion, l'hyperactivité ; la crise est parfois matinale mais souvent rien n'est retrouvé.

Certains enfants qui n'en avaient pas présentées auparavant, en ont fait au cours de l'hospitalisation. Les crises ont été observées 1 à 2 fois par semaine avec une durée de 1 heure à 1 journée. La fin en est marquée par une grande asthénie et une polyurie.

L'état général est assez fréquemment altéré (38,3 %) avec perte de poids, émaciation, pâleur, aspect souffreteux allant même jusqu'à la cachexie (16 - 68). La petite malade de CONE (68), âgée de 8 ans, avait perdu 7 kg en 3 mois. Cette perte de poids se fait en dépit d'un appétit conservé et même augmenté. Dans les cas où l'évolution fut prolongée, un retard de croissance a pu se manifester (27 - 32 - 40 - 67 - 72 - 110 - 111). Le malade de KLEIN avait à 11 ans une taille de 5 ans.

En revanche, l'état général reste bon dans les autres cas et même NEIMANN (85) signale une obésité.

Les modifications thermiques ont été dans l'ensemble rarement notées (9,1 %). Néanmoins, dans 4 observations (31 - 89 - 90 - 124) un syndrome infectieux au premier plan fit errer le diagnostic.

II - L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET SON RETENTISSEMENT

L'hypertension artérielle est le signe d'examen qui oriente le diagnostic. Ces tableaux fonctionnels variés sont en eux-mêmes très peu évocateurs et l'on comprend qu'en l'absence de contrôle de la TA, certains malades aient pu évoluer 6 ans comme ceux de KREMER et de SEELEMAN, 7 ans comme celui de MATISSEK avec des étiquettes variées. Parfois l'HTA a évolué beaucoup plus brièvement dans le temps et paraît dans ce cas avoir été plus grave, exposant davantage aux accidents neurologiques souvent responsables de décès.

Chez l'enfant, à la différence de l'adulte, l'hypertension est toujours permanente, portant sur les 2 chiffres systolique et diastolique, ce qui explique le constant pincement de la différentielle (17/14 - 19/15). Elle s'accompagne d'une tachycardie toujours retrouvée et qui se situe entre 110 et 180 pulsations/minute. L'hypertension peut atteindre des chiffres très élevés analogues à ceux constatés chez l'adulte et pouvant atteindre 30 (35 - 68). Cette HTA est quand même souvent instable (40,8 %) avec possibilité de paroxysmes tensionnels accompagnés alors de manifestations cliniques.

Des chiffres différents ont pu être notés aux membres supérieurs et inférieurs, mais ce fait nous paraît sans valeur, la différence pouvant se faire dans un sens ou dans l'autre. En revanche, l'influence de l'orthostatisme, notion classique chez l'adulte et sur laquelle a récemment insisté DE GENNES, n'a été retrouvée que dans 8 % des cas.

En principe, l'hypertension, une fois installée, s'aggrave sauf dans le cas de HUBBLE où il y eut une amélioration spontanée pendant 3 ans.

L'hypertension artérielle paroxystique pure, forme classique chez l'adulte, reste exceptionnelle chez l'enfant. Nous n'en avons retrouvé que 5 observations (4 - 62 - 83 - 104 - 105). 3 de ces cas concernent des enfants de plus de 12 ans dont il est logique d'attendre que la symptomatologie se rapproche de celle de l'adulte.

Cependant, dans les cas d'hypertension permanente, l'anamnèse permet de retrouver des épisodes fonctionnels paroxystiques à la suite desquels la TA a été trouvée normale (13 - 26 - 91). On est en droit de penser qu'ils correspondaient probablement à des phases d'hypertension paroxystique. Cette phase paroxystique peut être très longue et expliquerait le retentissement viscéral souvent déjà important que l'on découvre en même temps que l'hypertension.

Ce retentissement de l'hypertension artérielle se fait essentiellement sur l'appareil cardio-vasculaire, l'oeil et plus accessoirement le rein :

- Le retentissement cardiaque

est très important puisque, recherché dans 89 observations, il a été retrouvé dans 68 cas.

Le plus souvent (38,6 %), il s'agit d'un gros coeur radiologique avec souffle systolique de type éjection et signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche. Le deuxième bruit est fréquemment renforcé ou dédoublé ; le pouls est vibrant. Dans deux observations, un souffle diastolique a été entendu (26 - 69). A l'électrocardiogramme, outre les signes de surcharge gauche, il est noté parfois des signes d'atteinte myocardique (12,5 %) et même des signes typiques de nécrose (27 - 82). Ce retentissement cardiaque a pu être suffisamment grave pour entraîner le décès de deux enfants avant l'intervention par insuffisance cardiaque irréductible ou oedème aigu du poumon (33 - 94).

- Le retentissement ophtalmologique

a été étudié dans 97 observations. Ce n'est que dans 8 cas que le fond d'oeil s'est avéré parfaitement normal. Habituellement il existe de grosses altérations correspondant à un aspect de rétinite hypertensive plus ou moins prononcée :

stade I et II (signes vasculaires isolés) : 9,4 %

stade III (signes vasculaires, hémorragies, exsudats) : 13,5 %

stade IV (signes vasculaires, oedème, hémorragies, exsudats) :
63,5 %

Ces altérations importantes se développent parfois très rapidement : HARLEM a pu voir les lésions rétiniennes de son malade passer du stade I au stade IV en quatre semaines. Parfois le fond d'oeil ne révèle qu'un oedème isolé.

A titre tout à fait exceptionnel, ont été signalées une atrophie optique (3) ou des lésions choroïdiennes isolées (26) qui ont été à l'origine d'erreurs de diagnostic.

Des modifications pupillaires peuvent se voir, qu'il s'agisse d'un myosis ou d'une mydriase.

L'extrême fréquence des lésions rétiniennes graves est assez particulière à l'enfant. On est en droit de la rapprocher du fait que l'hypertension artérielle est chez lui habituellement permanente. Il semble en effet que les hypertensions paroxystiques pures aient un retentissement oculaire moindre (HOLLENHORST). Cependant, cette notion n'a pas été confirmée par les 5 observations de formes paroxystiques pures retenues chez l'enfant : 3 d'entre elles font mention d'une rétinite stade IV, les 2 autres ne font pas état de l'examen du fond d'oeil.

- Le retentissement rénal

de l'hypertension artérielle frappe d'emblée par sa discrétion. Son étude a été pratiquée dans 92 observations.

Une albuminurie est souvent notée (66 %), mais elle est de taux modéré, fréquemment intermittente et parfois secondaire à un épisode de défaillance cardiaque. La cytologie n'est anormale que dans 8 cas avec présence d'hématuries microscopiques ou de cylindrurie.

L'urée sanguine est toujours normale ; le chiffre le plus élevé est de 0,60 g/litre (94).

Une étude précise des fonctions rénales n'a été que rarement effectuée :

- . la clearance de l'urée est normale, une seule fois abaissée (122).
- . la clearance de la créatinine endogène est normale, mais l'on attache habituellement peu de valeur à cet examen chez l'enfant.
- . l'épreuve d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine pratiquée dans 14 cas a donné 9 résultats normaux et 5 éliminations retardées.
- . compte tenu de la fréquence d'un syndrome polyuro-polydypsique, l'étude de la densité urinaire a été effectuée plus souvent : sur 25 épreuves de dilution-concentration, 11 ont mis en évidence une isosthénurie.
- . enfin, l'urographie intra-veineuse pratiquée chez 90 malades a toujours montré une élimination satisfaisante du produit de contraste, en l'absence d'obstacle sur la voie excrétrice.

Ce contraste entre l'importance du retentissement ophtalmologique et la discrétion de l'atteinte rénale a été bien souligné par H. HERMANN et R. MORNEX.

III - LES TROUBLES ASSOCIES

1) Les troubles métaboliques

a - Métabolisme glucidique

Classiques chez l'adulte où ils sont notés dans 24 % des cas (H. HERMANN et R. MORNEX), les troubles de la régulation glycémique atteignent une fréquence à peu près comparable chez l'enfant (22 %), mais ils sont beaucoup moins prononcés et n'aboutissent jamais à un véritable diabète.

Il peut s'agir d'une glycosurie isolée (62 - 70 - 126) ayant dans un cas fait parler de diabète rénal avant l'apparition de l'hypertension (70). La glycémie ne dépasse 1,20 g/litre que dans 22 % des cas, mais elle reste de taux modérément élevé, le chiffre maximum étant de 1,64 g/litre (58).

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée, pratiquées chez 26 malades, sont restées normales dans 17 cas et de type légèrement paradiabétique dans 9 cas seulement.

b - Métabolisme lipidique

Une seule observation (82) fait mention de troubles lipidiques dépistés à l'examen systématique et ayant régressé après l'ablation de la tumeur. Il s'agissait d'une hyperlipémie à 11,25 g/litre avec hypercholestérolémie à 4 g/litre et forte augmentation de la fraction β et post- β des lipoprotéines donnant un rapport $\frac{\beta + \text{traînée}}{\alpha} = 7$.

8 mois après l'exérèse de la tumeur, le cholestérol et le lipidogramme étaient normaux. Ces anomalies restent inexplicables.

c - Métabolisme protidique

Les troubles protéiques sont également très rares, mentionnés seulement dans 3 observations et de mécanisme tout aussi inconnu. Chez le malade de BARIETY, les troubles lipidiques s'accompagnaient d'une hyperprotéïnémie à 99 g °/°, avec légère diminution des globulines à l'électrophorèse.

ABRANOFF signale également une anomalie électrophorétique avec diminution des albumines, augmentation des α_2 et β globulines. Bien qu'on ne puisse les expliquer, on est obligé de rapporter des troubles au phéochromocytome, étant donné leur disparition après l'intervention.

En revanche, une inversion du rapport S/G chez le malade de RAINIER-POPE persista après l'intervention.

d - Métabolisme calcique

Un seul Auteur (47) signale une hypercalcémie à 142 mg % également régressive après le traitement de la tumeur.

2) Les troubles endocriniens

a - Retentissement thyroïdien

Les sueurs, la thermophobie, l'agitation de l'enfant ont fait pratiquer chez 30 malades, une étude du métabolisme de base.

Dans 12 des cas, celui-ci était normal mais au contraire très augmenté dans les 18 autres cas, dépassant 40 % et atteignant 83 % chez l'enfant de WEIMAN. Cependant le cholestérol, comme on l'a vu, reste toujours dans les limites de la normale.

Le corps thyroïde n'est que rarement hypertrophié (3 - 122) sans que l'on puisse parler de véritable goître. Une exophtalmie a été retrouvée par 3 Auteurs (11 - 29 - 85) ; un signe de De GRAEFE par un seul Auteur (73).

Cependant ces faits restent très disparates et la thyroïdite réactionnelle signalée chez l'adulte (H. HERMANN et R. MORNEIX) ne se retrouve pas chez l'enfant et les troubles, lorsqu'ils existaient, ont toujours entièrement disparu après l'intervention.

Le P.B.I. n'a été mesuré que 2 fois et fut trouvé dans les limites de la normale. La fixation de l'I 131 pratiquée dans notre observation personnelle ne peut être prise en considération, compte tenu de l'UIV récente.

b - Retentissement cortico-surrénalien

La proximité des 2 groupes glandulaires permet d'envisager un retentissement clinique et biologique de l'un sur l'autre. Il faut signaler

d'emblée que les faits sont rares. On a décrit surtout des hyperfonctionnements cortico-surrénaux.

Ce peut être a minima une hypertrichose (3 - 54 - 96) avec dans le troisième cas une élévation parallèle des 17 cétostéroïdes (8,4 mg/24 h chez un enfant de 7 ans).

Deux formes cependant ont été typiques :

- le cas célèbre de NEFF et TICE d'une fillette de 16 mois présentant une précocité sexuelle, une avance de l'âge osseux et une HTA. Ce tableau disparut après l'ablation d'un phéochromocytome surrénalien gauche.
- le cas récent de BUCALOSSY d'une fillette de 3 ans présentant un très gros retard staturopondéral (9 kg - 79 cm), une hypertension artérielle et une tumeur médiastinale postérieure droite que l'histologie montra être un phéochromocytome. Là encore, les signes disparurent après l'exérèse, les 17 cétostéroïdes passèrent de 2,8 mg/24 h à 1,16 mg/24 h.

Du point de vue biologique, des dosages systématiques de 17 cétostéroïdes furent pratiqués, en outre, dans 6 cas. Normaux dans 5, ils montraient une absence quasi totale des 17 cétostéroïdes chez le malade de MICHALOWSKI, et un retour à la normale après l'intervention.

3) Les modifications hématologiques

peuvent porter seulement sur les leucocytes ou comporter également des modifications des hématies.

- l'hyperleucocytose isolée est le fait le plus souvent rencontré. Classique chez l'adulte, elle peut être soit passagère, contemporaine d'un épisode hypertensif, soit durable dans les formes avec HTA permanente (HAZARD). C'est cette deuxième éventualité que l'on voit chez 18 enfants sur les 51 ayant eu une numération globulaire, le taux dépassant alors 12 000/mm³ et ceci en l'absence de tout syndrome infectieux. Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles voisine 70 à 80.

- la polyglobulie que l'on rencontre assez souvent chez l'adulte paraît relative par hémococoncentration et hypovolémie contemporaines des phases de collapsus (BRUNJES). La polyglobulie absolue est rare, nous ne l'avons

rencontrée que 3 fois (8 - 66 - 103). Dans le premier cas, l'hypercorticisme associé en faisait discuter la dépendance. Dans le troisième, les Auteurs ont pu mettre en évidence un facteur érythropoïétique dans le plasma et la tumeur en expérimentant sur le rat avec des globules rouges marqués (augmentation de l'incorporation du fer radio-actif dans les hématies après injection de sérum puis d'extraits tumoraux du malade).

IV - LES FORMES ASYMPTOMATIQUES

Contrastant avec la richesse et la variabilité de la séméiologie, 8 cas de phéochromocytomes de cette statistique sont restés parfaitement muets.

Il a pu s'agir d'une tumeur abdominale isolée sans aucun signe fonctionnel évocateur et seul l'anatomopathologiste a pu l'étiqueter (53 - 86 - 114 - 124). Deux de ces malades (86 - 114) sont morts au cours ou juste après une intervention exploratrice. Les 4 autres cas sont des enfants décédés de causes variées et étrangères au phéochromocytome dont un prématuré de 1100 g. C'est l'autopsie qui révéla la présence d'une ou de plusieurs tumeurs chromaffines (1 - 2 - 24 - 127).

FORMES ANATOMIQUES ET TOPOGRAPHIQUES

I - RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET ANATOMIQUE

Si une grande part des phéochromocytomes se rencontre dans la région surrénalienne, ils ne se développent pas tous aux dépens de la zone médullaire de la glande surrénale. En effet, la médullo-surrénale fait partie d'un système histo-physiologique dont l'unité est embryologique. Le point de départ est la crête neurale primitive dont les cellules dites "sympathogonies" peuvent avoir deux orientations :

- d'une part les sympathoblastes à différenciation nerveuse pure qui formeront les ganglions sympathiques

- d'autre part les phéochromoblastes qui subiront une différenciation glandulaire en phéochromocytes ; ceux-ci pourront être épars dans le système sympathique mais surtout ils se réuniront pour former les paraganglions de KOHN.

Au niveau du plexus caélique, le paraganglion entre en rapport, vers la 7^e semaine de la vie embryonnaire, avec les ébauches de la cortico-surrénale et, tout en restant en connexion avec le splanchnique, va former la médullaire. Aux autres étages du système sympathique, les formations paraganglionnaires vont régresser, laissant seulement subsister quelques cellules formant des résidus embryologiques. Au niveau de la bifurcation aortique, siège un groupement cellulaire un peu plus important, l'organe de ZUKERKANDL qui disparaît presque complètement au cours des deux premières années de la vie.

A partir de ces restes embryonnaires, comme aux dépens de la médullo-surrénale, vont pouvoir se développer des tumeurs dites alors paragangliomes, dont la topographie est variable. Leur caractère commun est représenté par leurs étroites relations avec l'axe vasculaire principal et leur situation très postérieure en arrière de la plèvre ou du péritoine. L'embryologie explique également l'éventualité de tumeurs associant les deux groupes cellulaires primitifs : sympathoblastes et phéochromoblastes, tous deux d'origine sympathogonique et déterminant alors des sympathomes à forme hypertensive (CABANNE).

Enfin, l'inclusion de tissu chromaffine dans la paroi vésicale a été prouvée récemment par des études histologiques systématiques (SCOTT).

II - FORMES TOPOGRAPHIQUES

a) Sur les 127 observations dont nous avons eu le détail, 96 intéressaient des tumeurs développées aux dépens des glandes surrénales.

- . La tumeur était unilatérale dans 68 cas soit 53,6 % de l'ensemble des cas . La surrénale droite est deux fois plus souvent atteinte que la gauche.

- Il peut s'agir d'un phéochromocytome intrasurrénalien non expansif tel qu'il a été décrit par H. HERMANN et R. MORNEX (5,5 %). Dans ce cas, la tumeur peut être inaccessible aux recherches préopératoires et même à la palpation de la glande (28) et la plupart ont été des découvertes d'autopsie.
- Le plus souvent, la tumeur fait "éclater" la glande dont le cortex se trouve réduit à quelques fragments situés à sa périphérie.

- . La tumeur était bilatérale dans 21,2 % des cas.

b) A côté de ces phéochromocytomes surrénaux, ont été trouvés un certain nombre de paragangliomes développés aux dépens de tissu chromaffine aberrant (33 %). Leur siège est variable :

- . Le plus souvent, ils siègent au voisinage des surrénales dans une aire comprise entre les piliers du diaphragme, le pédicule rénal et les gros vaisseaux : ils sont dits para-aortiques supérieurs. (H. HERMANN et R. MORNEX).
- . Ils peuvent également se développer au-dessous du pédicule rénal dans une zone comprise entre la naissance de la mésentérique inférieure et celle des iliaques primitives : ces paragangliomes se développent le plus souvent mais non toujours aux dépens de l'organe de ZUKERKANDL. Ils entrent en rapport avec l'arbre urinaire et retentissent sur lui.

c) Le phéochromocytome thoracique :

Il existe trois cas d'enfants ayant présenté une tumeur chromaffine de siège médiastinal postérieur. Il n'y a pas de séméiologie propre à cette localisation, en particulier pas de trouble de compression et il s'agit toujours d'une découverte radiologique.

En dehors du cas particulier d'une deuxième localisation chez un enfant opéré antérieurement pour phéochromocytome surrénalien (13), cette topographie aberrante peut être à l'origine d'erreurs de diagnostic, même lorsque la symptomatologie fonctionnelle est typique (68) et à plus forte raison quand elle est elle-même anormale (129).

d) Le phéochromocytome vésical

a été également rencontré 3 fois (65 - 93 - 107). Cette topographie peut entraîner des symptômes particuliers, faits de crises paroxystiques déclenchées, soit par la distension vésicale, soit par la miction elle-même. Les hématuries y sont fréquentes.

Etant donné le développement intra-vésical de la tumeur, l'UIV peut parfois laisser suspecter son siège en montrant, soit une image d'amputation localisée (107), soit un retentissement pyélocaliciel avec dilatation urétérale (65) et même une hydronéphrose (93) si la tumeur englobe l'orifice urétéral. La cystoscopie confirme la présence d'une tumeur intra-vésicale et son aspect généralement diffus suggérant la malignité (93).

e) Enfin, à titre exceptionnel, ont été trouvées deux localisations très aberrantes :

- . l'une latéro-rectale (53) qui n'entraînait que des troubles de compression.
- . l'autre, sous-maxillaire (67) chez un enfant opéré 29 mois auparavant d'une tumeur surrénalienne droite. Il existait un syndrome de Claude Bernard-Horner, l'HTA était réapparue ainsi que le cortège symptomatique ayant déjà accompagné la première localisation.

III - LES TUMEURS MULTIPLES

A la différence de l'adulte, chez qui les tumeurs multiples ne sont signalées que dans 11,2 % des observations de l'importante statistique basée sur 507 cas, faite par H. HERMANN et R. MORNEX, cette éventualité se retrouve beaucoup plus souvent chez l'enfant : 31,5 %.

C'est ainsi que l'on compte 172 tumeurs pour 127 malades.

Outre la localisation surrénalienne bilatérale, toutes les associations sont possibles :

- tumeur surrénalienne et paragangliome,
- plusieurs paragangliomes,

- tumeur surrenalienne et localisation atypique,
- paragangliome et localisation atypique.

Le nombre des tumeurs dépasse souvent deux. Le record semble être détenu par le malade de FLEISHER chez lequel, au cours de deux interventions successives, furent enlevées 12 tumeurs.

Cette notion de multiplicité est capitale car sa méconnaissance a conduit chez 6 malades à une réintervention pour persistance des symptômes après exérèse d'une première tumeur et chez 8 autres au décès per ou post-opératoire rapide avec découverte à l'autopsie d'une ou de plusieurs autres localisations.

IV - LE PHEOCHROMOCYTOME MALIN

Le problème de la malignité du phéochromocytome a fait couler beaucoup d'encre et les différentes statistiques publiées rapportent des chiffres très différents suivant les critères exigés. Ceux-ci ont été de plus en plus sévères et de ce fait les cas pouvant être admis comme malins sont très peu nombreux. Actuellement on retient trois critères de malignité (PALMIERI) :

- Le critère histologique est le moins fidèle. Il n'y a guère de différence entre les cellules des tumeurs malignes et bénignes. Les atypies nucléaires et les monstruosité cellulaires peuvent se voir dans les deux cas. L'effondrement capsulaire lui-même n'est pas de grande valeur. Certaines de nos observations (27 - 33 - 72 - 96 - 111 - 114) s'appuient sur l'histologie pour admettre la malignité qui n'est d'ailleurs pas toujours affirmée avec certitude.
- L'envahissement local et veineux est également un argument de probabilité mais non de certitude (9 - 115). Dans le cas de tumeur vésicale dont on a vu le caractère infiltrant, il est également difficile de trancher (93).
- La seule preuve irréfutable de malignité est la survenue de métastases : encore faut-il qu'elles siègent dans des régions ne pouvant contenir de tissu chromaffine aberrant car il pourrait alors s'agir d'une récurrence et non d'une métastase. La métastase doit être en outre, chromaffine et sécrétante.

Si l'on ne retient que les cas où ces trois critères se trouvent réunis, la malignité est rare chez l'enfant, puisque 3 cas seulement sont certains (44 - 69 - 94). Les métastases siégeaient dans les ganglions lymphatiques voisins de la tumeur (44 - 94), sur la duremère et sur l'os frontal et pariétal (69).

Ces cas appellent quelques réflexions, compte tenu de ce que l'on sait de la malignité chez l'adulte :

- le sexe est indifférent,
- l'âge se situe plus volontiers vers 13-14 ans, donc proche de l'adulte,
- l'histoire clinique est identique à celle d'une forme bénigne,
- le point de départ est variable : surrénale, vessie, organe de ZUKERKANDL,
- un des cas est familial (69).

Les études faites chez l'adulte ont montré qu'il y avait le plus souvent dans les formes malignes une évolution en deux temps (DAVIS, BARBEAU) : tout d'abord une tumeur adhérente ou histologiquement suspecte, puis une latence habituelle de 1 à 3 ans, enfin la reprise soit sur le mode hypertensif endocrinien, soit sous l'aspect d'une manifestation compressive propre à la métastase.

Ces notions impliquent comme corollaire la nécessité encore plus impérieuse d'une surveillance régulière et prolongée dans le cas d'enfants porteurs de tumeurs réunissant les deux premiers critères de malignité : la maladie de CONE vit en effet s'écouler 6 ans avant que la récurrence du tableau clinique ne conduise à la réintervention.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'extrême richesse de la symptomatologie, son apparente banalité expliquent le retard apporté au diagnostic de phéochromocytome et les nombreuses erreurs possibles. En effet, à côté de l'évocatrice association de céphalées, de sueurs, d'HTA, chacun de ces signes a pu être trouvé isolé ou suffisamment dominant pour égarer. Car si le problème devrait se ramener au diagnostic d'une HTA chez l'enfant, le contrôle de la TA n'a été pratiqué le plus souvent que tardivement, lors de l'hospitalisation, alors que la maladie évoluait depuis plusieurs mois, voire plusieurs années.

C'est ainsi que des céphalées isolées ont pu faire traiter l'enfant pour migraines (50). L'association céphalées - vomissements avec oedème au F0 et convulsions a fait diagnostiquer une tumeur cérébrale. C'est ainsi que le malade de KLEIN subit une trépanation "décompressive" et que celui de WEHN fit heureusement dans le Service de Neuro-Chirurgie une crise paroxystique qui le fit transférer dans celui de Pédiatrie. Enfin, associées à une polyurie importante, les céphalées ont fait traiter un enfant pendant 8 mois pour diabète insipide par la post-hypophyse (60).

L'existence, isolée au début, de troubles visuels avec F0 très altéré mais parfois de façon atypique put conduire au diagnostic de névrite optique et au pronostic qui en découlait (83).

La défaillance cardiaque peut être au premier plan évoquant alors la cardiopathie congénitale (82 - 88 - 128) ou acquise (123). Sa coexistence avec un syndrome infectieux peut faire rechercher l'endocardite infectieuse (104).

Ce syndrome infectieux, lorsqu'il a été trouvé isolé, a pu orienter les recherches dans le sens d'une collagénose ou d'une tuberculose (90).

La perte de poids, les troubles caractériels et la tachycardie ont fait discuter l'hyperthyroïdie (11 - 29), d'autant que le métabolisme de base est volontiers augmenté et que l'HTA peut s'y rencontrer en particulier chez l'enfant. Mais de toute façon, le tableau reste incomplet, en particulier le cholestérol, l'iodémie et la fixation de l'I 131 sont normaux.

Il est bien évident que dans les tableaux très atypiques avec hypercorticisme de NEILL et de BUCALOSSI, c'est le corticosurrénalome qui fut admis jusqu'à l'intervention.

La découverte de l'HTA limite les éventualités diagnostiques. Il est relativement facile d'éliminer, étant donné leurs symptômes propres, la coarctation de l'aorte, la maladie de CUSHING, l'intoxication au plomb. Le problème se ramène essentiellement aux maladies rénales.

. Les néphropathies subaiguës et chroniques ont presque toujours été évoquées d'emblée et parfois même jusqu'à la table d'autopsie (23 - 109 - 122). Mais dans bien des cas heureusement, la discordance entre la gravité de l'HTA et de son retentissement oculaire et cardiaque, opposée à la discrétion de l'atteinte rénale avec albuminurie minime ou intermittente sans hématurie ni cylindrurie et azotémie normale a permis de ne pas se contenter de ce diagnostic de facilité sans sanction thérapeutique efficace.

Lorsque les explorations radiologiques urinaires ont révélé des images de compression, refoulement ou même hydronéphrose, c'est à une uropathie obstructive avec éventuellement syndrome de GOLDBLATT associé que l'on a pensé. Dans ce cas, il y a eu sanction chirurgicale mais en l'absence de diagnostic étiologique et de précautions, la mortalité opératoire n'a pas été négligeable.

. 3 autres affections présentent une parenté clinique telle avec le phéochromocytome qu'elles ont pu être discutées :

- l'acrodynie fut envisagée par plusieurs Auteurs sur l'association de troubles du comportement, d'HTA et de troubles cutanés très voisins : extrémités froides, bouffies, roses et moites. Cependant, les troubles psychiques sont différents et on ne retrouve pas cet aspect de profond désespoir, de grande misère de l'acrodynique. Enfin, ce diagnostic n'a pu être discuté que chez de jeunes enfants (celui de NEILL avait 6 ans), étant donné que l'acrodynie atteint électivement les enfants autour de 4 ans.

- la dysautonomie familiale de RILEY-DAY fut évoquée chez le malade de SMITH d'origine israélite, qui présentait ainsi que sa sœur âgée de 18 ans, une HTA sévère, des troubles du comportement. L'intradermo-réaction à l'histamine avait donné une réponse assez en faveur de la maladie de RILEY. Mais il n'existait ni troubles de la lacrymation, ni troubles du goût, ni troubles des réflexes, ni troubles sensitifs.

- Mais surtout le sympathoblastome essentiellement dans sa forme hypertensive a une symptomatologie clinique pratiquement calquée sur celle du phéochromocytome avec HTA permanente, sueurs, troubles vaso-moteurs, polyuro-polydypsie et présence d'une tumeur volontiers rétro-péritonéale (SACREZ - CHAPTAL). La parenté embryologique des 2 tumeurs explique ces similitudes et dans certains cas, il est très difficile de trancher avant l'examen histologique, même avec l'aide des tests pharmacodynamiques et des dosages biologiques.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic précoce du phéochromocytome a un double intérêt :

- sa méconnaissance conduit à une évolution spontanée vers l'HTA maligne et expose du fait de la fragilité des malades à des accidents redoutables en cas d'agression, chirurgicale en particulier.

- sa reconnaissance modifie considérablement le pronostic d'une HTA maligne et apporte maintenant la possibilité d'une guérison spectaculaire, souvent définitive.

Ce diagnostic qui est plus positif que différentiel doit être assis sur de solides bases. L'introduction des tests vasculaires, la connaissance du métabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline, le perfectionnement des méthodes radiologiques le rendent aujourd'hui assez aisé tout en sachant qu'il ne peut être apporté par un seul argument car chacun d'eux est susceptible de critiques mais par un faisceau d'arguments.

1) Etape clinique

La perception d'une tumeur est évidemment un argument de poids mais elle est rare, obtenue seulement dans 8,8 % des cas. En revanche, la palpation abdominale peut provoquer une crise douloureuse avec élévation tensionnelle notable permettant alors une évaluation topographique grossière (7,2 %).

Les localisations ectopiques peuvent être plus accessibles à l'examen. C'est ainsi que les 3 tumeurs thoraciques étaient visibles sur la radiographie thoracique et la tumeur sous-maxillaire accessible au palper. Mais dans ce cas, loin d'être un argument diagnostic, leur constatation a été une cause d'erreur.

2) Etape pharmacodynamique

L'enregistrement pluriquotidien de la TA peut révéler son caractère instable et ses variations avec l'orthostatisme.

Le cold pressor test, très utilisé par les Anglo-Saxons à la suite des travaux de HINES et BROWN, n'a aucune valeur pathognomonique et peut être positif dans toute HTA. Il n'est actuellement plus utilisé.

Le test d'élimination calorique de DAVIS cherche à mettre en évidence la vaso-constriction permanente créée par le phéochromocytome. La vasodilatation cutanée avec élimination calorique concomittante obtenue normalement en réponse à la chaleur, ne peut se produire.

- Les tests provocateurs

visent à déclencher une crise chez un malade dont l'hypertension est paroxystique. Ils n'ont donc pas d'intérêt chez l'enfant en raison du caractère permanent de son hypertension et ils sont dangereux à utiliser lorsque la TA systolique dépasse 15.

. Le seul produit utilisé chez 5 malades fut l'Histamine, faite par voie intraveineuse à la dose de 25 à 50/1000 de mg selon la méthode proposée par ROTH et KVALE en 1945. Le résultat n'a pas été significatif (peut-être du fait de la sécrétion permanente de catécholamines par la tumeur), sauf dans le cas de MEGEVAND chez qui la TA, partie de 19, dépassa 35 cm de Hg avec "malaises brefs et angoissants".

Par ailleurs, la valeur du test à l'histamine est discutable car H. HERMANN et R. MORNEX retiennent 20 % de tests faussement négatifs chez l'adulte où il est couramment pratiqué.

. Le test à la tyramine a été récemment décrit par ENGELMAN. Ce corps aurait la propriété de permettre la libération de noradrénaline stockée au niveau des terminaisons nerveuses. Ces réserves tissulaires étant plus importantes chez les sujets porteurs de phéochromocytome, l'effet hypertensif serait net dans ces cas et, à doses égales, très supérieur à celui observé chez des individus normaux ou porteurs d'autres types d'HTA. Ce test n'entraîne pas d'incidents à condition de respecter un certain nombre de contrindications ; en particulier le test ne doit pas être pratiqué en cas de traitement par les inhibiteurs de la Mono-amine-oxydase, les hypotenseurs quels qu'ils soient, la Régitine, l' α méthyl-dopa.

. Plus récemment encore a été proposé un test au Glucagon (LAWRENCE) mais on manque trop de recul pour pouvoir en apprécier la valeur.

- Les tests adrénolytiques

ont un intérêt beaucoup plus considérable. Ils visent à neutraliser les effets des amines pressives circulantes et à déterminer ainsi une hypotension. Quelques produits ont été proposés mais rapidement abandonnés en raison de leur danger ou de leur manque de fidélité, notamment la Priscoline et la Dibénamine.

En fait, 2 drogues ont été largement utilisées :

. Le Benzodioxane (933 F - Pipéroxane) proposé par GOLDENBERG en 1947. Son administration se fait par voie intra-veineuse à la dose de 0,25 mg/kg de poids. La réponse positive est caractérisée par une chute tensionnelle de l'ordre de 3 à 5 cm portant sur la maxima et la minima. Ce test a été pratiqué chez 34 enfants. Un seul Auteur (39) signale un "malaise". Il semble donc que les dangers du test soient négligeables. Un seul résultat a été trouvé négatif chez une malade de YOUNG (52) mais la dose utilisée a été considérée comme insuffisante.

Ce test nous paraît donc comme assez fidèle encore qu'il puisse être également positif dans les sympathoblastomes (CALKINS). Cependant des accidents ont été signalés chez l'adulte et le benzodioxane est maintenant abandonné au profit de

. la Phentolamine (Régitine). Sa mise en pratique date des travaux de GRIMSON et LONGINO en 1949. Habituellement, c'est à la voie intra-veineuse que l'on s'adresse avec une dose de 1 à 3 mg selon le poids et l'âge. Il faut s'assurer d'une tension artérielle stable par une mise au repos préalable, respecter un délai après la ponction veineuse du fait des réactions tensionnelles qu'elle peut provoquer, avant d'injecter le produit rapidement. La TA et le pouls sont alors notés toutes les 30 secondes dans les 5 minutes qui suivent l'injection puis toutes les minutes jusqu'au retour aux chiffres initiaux et au moins pendant 15 minutes.

La réponse positive consiste en une chute d'au moins 3 cm5 pour la maxima et 2 cm 5 pour la minima qui doit survenir en 1 à 2 minutes et se prolonger pendant au moins 10 minutes. Une chute tensionnelle très précoce avec retour à la normale en 1 à 2 minutes ne doit pas être interprétée comme une réponse positive.

Certains Auteurs ont utilisé également la voie intra-musculaire à une dose de 2 mg 5 à 5 mg ; la chute tensionnelle apparaît vers la trentième minute et persiste environ 15 minutes. La voie orale

a même été employée à titre diagnostic par ISERI à la dose de 12 mg 5 : l'effet hypotenseur s'est manifesté de façon progressive avec une chute tensionnelle de 9 cm au bout d'une heure et une remontée au chiffre initial également lente en une heure.

Le test à la Régitine a été pratiqué dans 62 observations. Des incidents minimes ont souvent été signalés à type de "malaises" et de palpitations avec tachycardie.

Cependant, quelques accidents plus sévères peuvent survenir à type de crises convulsives (91) ou de collapsus nécessitant une injection de noradrénaline (58). Il est donc sage, avant d'injecter la régitine, d'avoir sous la main une solution de noradrénaline.

Ce test s'est montré habituellement très fidèle à condition d'utiliser des doses suffisantes. On ne relève qu'un seul test faussement négatif dans une tumeur vésicale (93). A l'inverse, le test peut être trouvé positif en dehors du phéochromocytome mais chez l'enfant semble-t-il, uniquement dans les autres tumeurs adrénalino-sécrétantes, c'est-à-dire dans d'autres tumeurs sympathiques à forme hypertensive.

3) Dosage des catécholamines et de leurs métabolites

Depuis longtemps, on savait que les amines hypertensives étaient responsables des manifestations cliniques du phéochromocytome. Déjà en 1914, ORTH l'avait pressenti et en 1937, BEER, KING, PRINZMETAL les avaient trouvées en grande quantité dans le sang d'un malade porteur d'un phéochromocytome. Mais la grande découverte de ENGEL et Von EULER fut la découverte dans les urines des amines pressives et leurs études sur le catabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline permirent de mettre au point des méthodes de dosage qui sont actuellement bien codifiées et permettent d'affirmer le diagnostic.

L'adrénaline et la noradrénaline constituent avec la dopamine les catécholamines synthétisées à partir de la phénylalanine par l'intermédiaire de la tyrosine. Celle-ci s'oxyde en dopa qui, par décarboxylation, aboutit à la dopamine. La dopamine subit dans les cellules de la médullosurrénale une hydroxylation qui la transforme en noradrénaline. On sait que c'est par méthylation que la noradrénaline devient l'adrénaline.

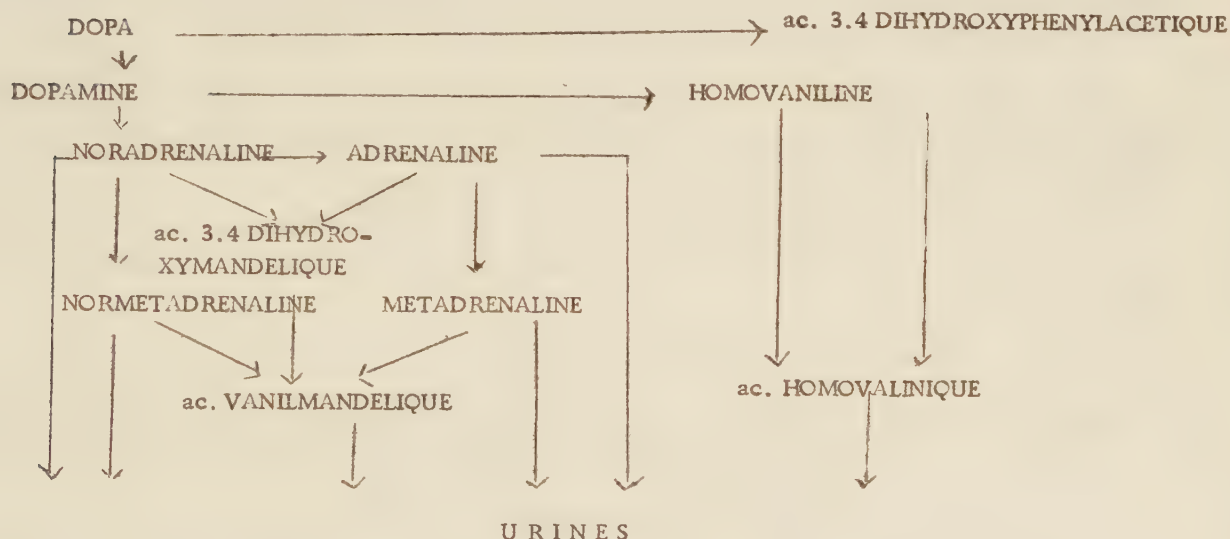
Adrénaline et noradrénaline sont retrouvées dans les urines non catabolisées sous forme libre et sous forme conjuguée (par glycuconjugaison), mais le taux est faible et ne représenterait d'après les travaux de LABROSSE et de KIRSHNER, faits à partir de catécholamines marquées,

que 2 à 4 % de l'adrénaline sécrétée. Cette partie reste active et permet donc des dosages biologiques.

La plus grosse partie des amines pressives est catabolisée au niveau des différents tissus et en particulier du foie et cette destruction bien connue maintenant emprunte deux modes : la désamination oxydative (avec intervention de la mono-amine-oxydase) et la méthylation, ces phénomènes intervenant dans un ordre ou dans l'ordre inverse. Dans les conditions physiologiques, c'est la méthylation qui domine. L'oxy-méthyltransférase en est l'enzyme responsable.

Les aboutissants sont de toutes façons, l'acide vanilmandélique ou acide 3 méthoxy-4 hydroxymandélique (VMA) dont la découverte est due à ARMSTRONG en 1957, la métanéphrine et la normétanéphrine, également retrouvées dans les urines (AXELROD). Enfin, en quantité beaucoup moindre est retrouvée l'acide homovanilique fabriqué à partir de la dopamine sans passer par l'adrénaline.

Le VMA représente environ 30 % des catécholamines circulantes, la métanéphrine et la normétanéphrine 13 à 30 %.



TABLÉAU III(emprunté à KASER)

Les méthodes de dosage

sont nombreuses.

. Les dosages biologiques s'adressent à la faible partie des hormones qui sont excrétées à l'état libre ou conjugué. Ils consistent à comparer les effets hypertensifs des produits à doser à ceux d'une solution titrée d'adrénaline ou de noradrénaline. On a utilisé pour cela soit des organes isolés, soit des animaux entiers. La méthode employée dans notre observation est celle mise au point par H. HERMANN, G. MORIN, J. VIAL : elle utilise le chien dont la moelle a été préalablement détruite. Ce dosage est très spécifique, les urines ne contenant pas d'autres substances pressives que les catécholamines. Son principal inconvénient est de n'être utilisable que pour des taux élevés d'hormones et donc inutilisable pour les dosages plasmatiques.

. Les dosages physico-chimiques utilisent pour les catécholamines des méthodes colorimétriques, fluorimétriques et chromatographiques. Seules les deux dernières sont valables, la première n'étant pas assez fidèle. On utilise habituellement la méthode fluorimétrique de Von EULER, sensible au 1/100 de mg.

. Le dosage des métabolites est actuellement centré sur le VMA qui est dosé par chromatographie bi-dimensionnelle suivie d'une révélation colorimétrique et d'un dosage après élution. Plusieurs variantes techniques sont proposées (GITLOW, CRASTE DE PAULET, FLOCH).

Le dosage des dérivés méthoxylés s'adresse à la métanéphrine (méthode de BRUNJES) et au 3 méthoxy 4 hydroxy phényl glycol (WOLF et MENDLOWITZ).

RESULTATS

Les taux normaux admis sont :

dans les urines, catécholamines totales : 20 à 60 γ /24 h
adrénaline : 4 à 8 γ /24 h
noradrénaline : 25 à 50 γ /24 h
VMA : 4 à 6 mg/24 h
métanéphrine et normétanéphrine : environ 1 mg/24 h

dans le sang, adrénaline 0,6 γ /litre de plasma $\pm$ 0,6
noradrénaline : 3,8 γ /litre de plasma $\pm$ 2,2

Critique

On a vu que les dosages biologiques ne pouvaient pécher par excès. La méthode fluorimétrique comporte, elle, des causes d'erreur. NEILL a signalé un cas d'augmentation des catécholamines au cours d'un traitement par la tétracycline. Il existe également une fluorescence émise par les phénothiazines et surtout par l' α méthyl dopa. Il y a en outre des discordances entre les chiffres obtenus chez un même malade par les techniques biologique et fluorimétrique, mais dans des limites qui restent de toutes façons significatives.

Le dosage des métabolites est surtout une méthode de dépistage. Il ne saurait apporter de certitude car les métabolites peuvent provenir d'autres sources que des catécholamines. Le VMA peut ainsi être augmenté par ingestion de vanille, café ou bananes.

L'idéal est d'utiliser le maximum de méthodes de dosage et de juger en fonction de la somme des résultats.

Le dosage des catécholamines et de leurs métabolites a été pratiqué dans 51 de nos observations.

Dans 27 cas, le résultat mentionnait seulement le taux des catécholamines totales urinaires dont l'augmentation toujours pathologique oscillait entre 300 et 6800 γ /24 h. Le record appartient à un malade d'INSLEY (111) qui éliminait 30 000 γ /24 h.

Dans 24 observations ont été précisées les éliminations respectives d'adrénaline et de noradrénaline. On constate que dans toutes ces observations, l'augmentation porte essentiellement sinon uniquement sur le taux de noradrénaline qui peut aller jusqu'à 8 500 γ /24 h (76).

Les dosages plasmatiques ont été effectués dans 13 observations et ont montré également des taux très supérieurs à la normale, 515 γ d'adrénaline par litre de plasma, ce qui amène à faire des réserves sur ce taux très élevé de notre observation personnelle.

Le VMA n'a été dosé que dans 5 cas. Son taux allait de 18 mg/24 h à 50 mg/24 h.

Discussion

Ces résultats montrent bien qu'il existe dans le phéochromocytome une importante augmentation de la sécrétion d'adrénaline, de noradrénaline et de leurs métabolites.

Cependant une excrétion excessive n'est pas obligatoirement synonyme de phéochromocytome. Chez l'adulte, on a décrit des augmentations du VMA dans l'HTA essentielle, au cours de certaines hyperthyroïdies et de certains dysfonctionnements surrénaliens (peut-être par entraînement de la medulla).

Ces problèmes de diagnostic différentiel ne se posent pas en fait chez l'enfant. En revanche, le sympathoblastome comporte pratiquement toujours une élimination exagérée de catécholamines qui peut rendre le diagnostic préopératoire difficile en l'absence de métastases. Cependant des études récentes (KASER, BETTEX et Von STUDNITZ) ont montré que le sympathoblastome donnait aussi une élimination anormalement élevée de dopamine et surtout d'acide homovanilique à des taux qui ne sont jamais retrouvés dans le phéochromocytome. En outre, l'excrétion d'adrénaline et de noradrénaline est habituellement inférieure à celle que l'on observe dans le phéochromocytome alors qu'au contraire, le VMA est excrété en quantité plus grande, dépassant souvent 100 mg/24 h. Il semblerait que ces tumeurs malignes peu différenciées aient un métabolisme très anarchique avec hyperproduction de dopamine et à partir de celle-ci, dégradation au sein de la tumeur par toutes les voies métaboliques possibles y compris celle aboutissant à l'acide homovanilique (BOIUON).

Le tissu chromaffine, beaucoup plus différencié du phéochromocytome, est, lui, capable d'élaborer seulement adrénaline et noradrénaline en quantités anormalement élevées mais celles-ci sont catabolisées au niveau des différents tissus comme chez l'individu normal. Cependant, les possibilités enzymatiques des différents organes sont rapidement débordées et les catécholamines en excès passent dans les urines en quantité importante.

4) Diagnostic topographique

La présence d'un phéochromocytome étant affirmée, il reste à en préciser le siège. Le problème est un peu particulier chez l'enfant en raison de la fréquence chez lui, des tumeurs extra-surréaliennes et des tumeurs multiples.

a) Il ne faut pas compter sur l'examen physique. En effet, ce n'est que dans 8 cas seulement sur 127 que la tumeur était accessible à la palpation. La survenue de crise paroxystique avec élévation tensionnelle parallèle lors de la palpation abdominale a pu donner dans certains cas une indication topographique. En partant de cette donnée, certains Auteurs

(SULAMAA, DAVIS) ont proposé de faire une palpation systématique réalisée au besoin sous anesthésie générale avec enregistrement tensionnel concomittent. Ces Auteurs proposent 10 aires :

- 1 - 2 - 3 : hypochondre, flanc et fosse iliaque droites
- 4 - 5 - 6 : hypochondre, flanc et fosse iliaque gauches
- 7 : aire sus-pubienne
- 8 - 9 : aires sus-claviculaires droite et gauche
- 10 : région épigastrique

C'est ainsi que dans le cas de SULAMAA, l'élévation tensionnelle de 17 à 28 obtenue après massage des aires 1 et 10 permit de supposer la tumeur dans l'hypochondre droit, ce que confirma l'intervention en montrant un paragangliome de la région duodénopancréatique.

Citons pour mémoire, l'hypothétique disparition des cutanés abdominaux du côté de la tumeur (WARTER).

b - Les explorations radiologiques

sont nombreuses. Pratiquées dans 91 cas, elles furent négatives dans 31 cas et faussement positives dans 4 cas montrant des images tumorales non retrouvées à l'intervention, alors qu'il existait ailleurs une authentique tumeur passée inaperçue (56 - 85 - 118). Dans les 56 autres cas, l'exploration radiologique permit soit d'affirmer, soit de suspecter le siège de la tumeur.

- La radio simple de l'abdomen a montré 4 fois des calcifications intratumorales.
- L'Urographie intra-veineuse est de pratique systématique dans toute hypertension artérielle. Elle a parfois été complétée par une pyélographie rétrograde. Elles ont permis de montrer :
 - . une ombre tumorale : 8 cas
 - . une mauvaise visibilité du pôle supérieur du rein : 2 cas
 - . une déviation d'un rein en bas ou latéralement avec déformation calicielle : 17 cas.

La compression de l'appareil urinaire par un paragangliome inférieur a été responsable dans 14 cas de déviations urétérales, de retard d'élimination, de rein muet ou même d'hydronéphrose.

- L'examen avec contraste gazeux représente la meilleure technique en matière de radiologie.

Tout d'abord, on utilisa à la suite de CAHILL en 1935, le pneumo-rein. Un seul accident a été signalé sous forme d'un arrêt respiratoire (29). Il a été peu à peu abandonné au profit du rétropneumopéritoine avec tomographies tri-dimensionnelles de pratique plus aisée et dont l'utilisation remonte à 1954 dans notre statistique. L'UIV peut lui être associée. Il a révélé 28 tumeurs de siège surrénalien. On a insisté récemment sur le fait qu'il n'est pas nécessaire d'injecter une grande quantité d'air ; 200 cc suffisent le plus souvent chez l'enfant pour obtenir de très belles images.

Cependant, un certain nombre de critiques s'imposent : dans un certain nombre de cas, il fut négatif malgré la présence indiscutable d'une tumeur. Il a pu être difficile à lire et il faut savoir dans ce cas l'intérêt de clichés tardifs, plusieurs heures après l'injection d'air. On peut même alors obtenir un pneumomédiastin. Ces clichés tardifs permirent dans 2 cas dont le nôtre de voir une image beaucoup plus nette que sur les premiers films. Enfin, chez 4 malades, le RPP montra un aspect tumoral qui ne fut pas confirmé par l'intervention. Faux négatifs, faux positifs et difficultés d'interprétation montrent donc l'intérêt moins net du RPP chez l'enfant par rapport à l'adulte.

Une aortographie a, dans 7 cas, été associée au RPP. Son intérêt vient de l'extrême richesse vasculaire de la tumeur qui en permet une belle visualisation. Dans 6 cas, son résultat fut positif. Dans le 7ème (78), l'aortographie fut normale malgré la présence d'un paragangliome de ZUKERKANDL. Enfin, cet examen est loin d'être anodin car des accidents et même des morts subites ont été décrits lors de sa réalisation chez l'adulte.

Les examens radiologiques n'apportent donc pas tout ce que l'on pouvait attendre d'eux car nombre de tumeurs leur échappent. En effet, il est loin d'être rare que, même dans le cas où une tumeur avait été mise en évidence, on trouve à l'intervention une tumeur supplémentaire que les radiographies n'avaient pas montrée ou bien que ce soit la persistance des signes qui conduise à une réintervention.

c - Le cathétérisme du système cave

C'est pourquoi on a essayé de localiser les tumeurs en cherchant par cathétérisme du système cave le niveau où la teneur plasmatique élevée en catécholamines indique l'abouchement d'une veine tumorale. Cette ingénieuse technique mise au point par Von EULER et STROM en 1957 fut

utilisée dans 4 de nos observations, soit après un échec des techniques radiologiques (85 - 111), soit pour réapparition des symptômes après une première intervention (67 - 129). Dans tous ces cas, la technique fut sans défaut, les concentrations passant du simple au double à partir de l'aboutissement de la veine drainant la tumeur.

Cependant, et pour des raisons faciles à comprendre, cet examen ne saurait rentrer dans la pratique courante et une exploration chirurgicale large et minutieuse doit pouvoir parer à l'éventuelle multiplicité des tumeurs.

Car c'est au chirurgien qu'appartient en dernier ressort d'affirmer le diagnostic. Dans 24 cas, la présence d'un phéochromocytome étant affirmée par les épreuves pharmacodynamiques et le dosage éventuel des catécholamines, le siège ne peut être mis en évidence et le malade confié tel quel au chirurgien. Certains Auteurs vont même jusqu'à dire que, chez l'enfant, la localisation préopératoire n'a pas d'intérêt étant donné la fréquence des tumeurs multiples et que la seule chose à faire est d'opérer, et cela, le plus vite possible (INSLEY).

EVOLUTION SPONTANEE

L'évolution spontanée est très variable. Dans certains cas, les symptômes restent mineurs, la tumeur dans l'ensemble bien supportée ; c'est ainsi que certains phéochromocytomes apparus dans l'enfance n'ont conduit au diagnostic qu'à l'âge adulte. Il existe une dizaine d'observations de ce type et le record de durée d'évolution semble être détenu par un malade de FORSELL et MALM qui présenta des crises paroxystiques dès l'âge de 12 ans et chez qui le diagnostic ne fut établi qu'à 35 ans, soit après 23 ans d'évolution, sans accident majeur.

Mais on ne saurait compter sur cette évolution lente car, à l'opposé, de nombreux malades ont évolué rapidement en HTA maligne, sans que le pronostic au départ puisse être prévisible. En pratique, le diagnostic doit être établi dans les plus brefs délais et le malade doit être confié au chirurgien sans attendre.

L'effet du repos au lit mérite d'être souligné : il apparaît qu'un nombre important de malades s'est aggravé très rapidement en milieu hospitalier ; cette aggravation est peut-être en partie due à l'agression psychique que représente l'hospitalisation, mais le décubitus prolongé aurait pour certains un rôle favorisant. Quoiqu'il en soit, 12 malades sont morts durant l'hospitalisation alors que leur maladie évoluait depuis des délais variables allant de 3 semaines à 6 ans. Dans certains cas, le diagnostic n'avait pas été établi, mais dans d'autres cas, l'évolution très rapide, sur un mode gravissime ne laissa pas le temps de pratiquer l'exérèse. Les causes de mortalité sont :

- l'accident vasculaire cérébral
- l'œdème aigu du poumon ou le collapsus cardio-vasculaire,

favorisés parfois par un geste apparemment très banal, tel qu'un sondage vésical (24) ou un lavement (33). C'est dire l'extrême fragilité de ces malades aux agressions.

TRAITEMENT

Le seul traitement valable du phéochromocytome est l'ablation chirurgicale de la tumeur. Les essais de radiothérapie effectués chez l'adulte se sont toujours soldés par des échecs du fait du caractère très différencié des cellules tumorales qui les rend insensibles à ce mode de traitement.

L'usage des drogues adrénolytiques, du type de la Régitine, ne peut être envisagé que pour juguler d'éventuelles poussées hypertensives qui sont exceptionnelles chez l'enfant, ou à titre de préparation à l'intervention.

Plus valable paraît être l'utilisation de l' α -méthyl-dopa, qui, par un effet compétitif au stade de la transformation dopa-dopamine, entraîne certainement une diminution de la sécrétion tumorale et parallèlement une atténuation de l'HTA et de son cortège de signes fonctionnels et physiques. Mais, là encore, en dehors des cas de phéochromocytomes malins avec métastases inextirpables, son usage semble plutôt devoir se limiter à la préparation de l'intervention. Mais on manque encore de recul pour juger de son efficacité.

Par conséquent, dès que le diagnostic de phéochromocytome est formellement établi, l'indication opératoire s'impose et l'exérèse doit être réalisée "dans les moindres délais" (H. HERMANN et R. MORNEIX). Lorsque le diagnostic n'est pas établi avant l'intervention, celle-ci se déroule souvent de façon dramatique et si l'on pense à la possibilité d'un phéochromocytome devant une poussée hypertensive lors de la manipulation d'une tumeur, il paraît plus sage de différer son ablation et de la faire précéder d'une préparation.

I - TRAITEMENT PRE-OPERATOIRE

L'usage pré-opératoire de substances adrénolytiques a été proposé pour la première fois chez l'enfant en 1949 par LITMAN et STATE qui utilisèrent la Dibénamine intra-veineuse, mais avec une mauvaise tolérance. La même année, GRIMSON prépara son malade avec la Régitine et désormais seul ce produit fut utilisé.

Le mode d'administration est variable : soit intra-veineux (15 - 76), soit intra-musculaire (72), soit surtout "per os" à la dose de 25 mg toutes les trois ou quatre heures. La durée de ce traitement pré-opératoire est également variable, le plus souvent brève, de 3 à 8 jours et exceptionnellement plus prolongée (27 - 60). Dans cette dernière éventualité, il apparaît rapidement une résistance de l'organisme à la médication adrénolytique nécessitant une augmentation progressive de la posologie.

Les effets de ce traitement sont en général favorables sur le chiffre tensionnel et éventuellement sur le retentissement viscéral puisqu'on peut avoir une amélioration nette des lésions du fond d'oeil (ISERI).

La tolérance du traitement pré-opératoire est généralement bonne, cependant chez 2 malades, il a dû être interrompu, soit à la suite de phénomènes subjectifs à type de sueurs et de palpitations (92), soit après un collapsus (120).

Mais le plus grand reproche que l'on puisse faire à cette thérapeutique est l'imprégnation de l'organisme par un agent adrénolytique qui risque de rendre le malade moins sensible à l'adrénaline dont l'administration, pendant l'intervention, est toujours nécessaire après l'ablation de la tumeur (CRANDELL et MYERS). C'est pourquoi son emploi systématique doit être déconseillé (H. HERMANN et R. MORNEX), d'autant plus que le produit reste très actif par voie intra-veineuse en cas de besoin urgent.

L' α -méthyl-dopa, qui n'a pas cet inconvénient, paraît en revanche particulièrement indiqué dans les jours qui précèdent l'intervention mais, là encore, le recul est trop faible pour qu'on puisse juger valablement son efficacité.

Enfin, un traitement pré-opératoire à la cortisone est souhaitable, même dans le cas de localisation extra-surrénalienne, car la fréquence des tumeurs multiples n'exclut pas la nécessité d'une surrénalectomie décidée en cours d'intervention.

II - PREMEDICATION ET ANESTHESIE

Ces temps critiques de la phase pré-opératoire ont été récemment bien codifiés par CRANDELL, MYERS et WINSTON-SALEM. Il convient d'assurer une sédation suffisante, une analgésie complète, une bonne relaxation musculaire et une ventilation alvéolaire parfaite.

La sédation est obtenue par des barbituriques à courte action du type N penthobarbital (Nembutal). L'atropine est à rejeter ainsi que la

scopolamine en raison de leurs effets potentialisateurs de l'action de la noradrénaline circulante. La chlorpromazine est également à déconseiller, ainsi que ses dérivés, car ils inhibent la fonction adrénergique et dépriment la respiration. La sédation est favorisée par le climat de confiance dans lequel doit être mis le malade, car les agressions psychiques peuvent être désastreuses.

L'induction doit être douce, assurée par un thio-barbiturate injecté à petites doses et lentement pour éviter l'hypotension sino-carotidienne qui entraînerait une décharge adrénalinique. L'analgésie est assurée par inhalation, en évitant le cyclopropane (N. du BOUCHET), le trichloréthylène et l'halothane qui sensibilisent le coeur à l'action de l'adrénaline.

Il est préférable d'assurer la relaxation musculaire par la succinyl-choline plutôt que par la d-tubocurarine ou le flaxédil qui ont une action atropinique et entraînent un blocage neuronique. Enfin, l'intubation trachéale est nécessaire pour assurer une oxygénation et une ventilation alvéolaire efficace.

III - VOIE D'ABORD

Deux voies d'abord peuvent se discuter :

- La voie lombaire, assez couramment utilisée chez l'adulte, est à proscrire chez l'enfant, même lorsque le rétro-pneumo-péritoine a montré une image tumorale de la région surrénalienne, du fait de la multiplicité fréquente des tumeurs qui impose un contrôle visuel et palpatoire de toutes les zones susceptibles de contenir du tissu chromaffine. En effet, 24 malades ont été opérés par cette voie qui s'est révélée 10 fois insuffisante, obligeant à une réintervention dans les jours ou les semaines suivantes du fait de la persistance des symptômes. Ces réinterventions se sont soldées 4 fois par un décès (9 - 20 - 58 - 85).

- La voie antérieure doit toujours être préférée, elle n'a jamais été mise en défaut lorsque le siège de la tumeur n'était pas connu avant l'intervention et a toujours permis de dépister les tumeurs multiples. Deux possibilités s'offrent au chirurgien : la laparotomie sus et sous-ombilicale ou la voie transversale abdominale supérieure de CAHILL très prônée par les Auteurs Anglo-Saxons et qui permet de la façon la plus complète l'exploration de toutes les zones où peut siéger la tumeur.

Quel que soit l'abord, la découverte de la tumeur, sa manipulation et sa dissection doivent être réalisées avec la plus grande douceur

pour éviter les décharges adrénaliniques. La ligature des pédicules veineux sera réalisée au fur et à mesure de leur dégagement (H. HERMANN et R. MORNEX).

Quant aux localisations atypiques : vésicales, thoraciques ou autres, elles imposent leurs problèmes d'abord particuliers.

Dans le cas du phéochromocytome vésical, étant donné la disposition anatomique intramurale, l'amputation vésicale au moins partielle s'impose, la seule tentative de résection par voie endo-urétrale (107) dut être complétée quelques mois plus tard par voie abdominale.

IV - REANIMATION PEROPERATOIRE

La réanimation peropératoire doit être très soigneuse car plusieurs dangers guettent le malade au cours de l'intervention.

- des poussées hypertensives peuvent se produire avant l'ablation de la tumeur, dès l'induction de l'anesthésie mais surtout à l'intubation, à l'ouverture du péritoine et à la manipulation de la tumeur, lors de sa recherche et de sa dissection.

- une chute tensionnelle très brutale avec parfois collapsus impressionnant suit la ligature des pédicules vasculaires de la tumeur et son exérèse. Elle se poursuit le plus souvent pendant plusieurs heures. En effet, la vasoconstriction très intense installée depuis plusieurs mois aboutit peu à peu à une diminution de la volémie qui reste marquée par cette vasoconstriction. Au moment de l'ablation de la tumeur, apparaît une vasodilatation brutale qui extériorise cette hypovolémie. En outre, comme le système cardiovasculaire a perdu sa sensibilité à des taux physiologiques d'adrénaline, les mécanismes correcteurs de la vasodilatation ne sont pas mis en jeu.

Ces modifications tensionnelles rapides demandent à être prévues et traitées de façon appropriée.

- Les poussées hypertensives sont contrôlées par la Régitine intra-veineuse (1 à 2 mg 5 selon l'âge), injectée rapidement et répétée au besoin. En fait, de grandes fluctuations tensionnelles sont souvent bien tolérées et certaines tumeurs ont été enlevées avec succès sans thérapeutique hypotensive. En pratique, l'emploi de la Régitine est conseillé lorsque le chiffre systolique de la TA dépasse d'1/3 le chiffre antérieur à l'intervention.

- la chute tensionnelle est en revanche toujours justiciable d'un traitement urgent qui fait appel à 3 agents :

. Le sang, pour lutter contre l'hypovolémie, en remplaçant largement la perte opératoire.

. L'hydrocortisone intra-veineuse administrée de façon systématique même si la sanction opératoire ne comporte pas de surrénalectomie : on utilise 25 à 100 mg dans 250 cc de solutéglucosé isotonique.

. Mais la noradrénaline reste la médication de choix (8 mg dans 500 cc de solutéglucosé isotonique soit 16 γ /cc). Le débit de la perfusion est réglé en fonction de la TA qui doit se maintenir entre 10 et 12. La plupart du temps, un débit de perfusion de l'ordre de 8 à 16 γ /minute est suffisant.

En pratique, pour pallier à toutes ces éventualités, il est prudent d'installer avant l'intervention un cathéter par dénudation avec trocart à 3 voies pour les différentes solutions préparées à l'avance : sang, hydrocortisone, noradrénaline, la Régitine pouvant être injectée directement dans la veine.

L'enregistrement continu de la TA est idéal et s'il n'est pas réalisable, celle-ci doit être contrôlée toutes les 5 minutes au minimum.

Lorsqu'après l'exérèse de la tumeur, la TA reste stable et élevée, le problème se pose d'une autre localisation et il peut être intéressant avant de refermer, d'injecter 1 à 2 mg 5 de Régitine intra-veineuse et, en cas de test positif, d'entreprendre la recherche soigneuse d'une autre tumeur (H. HERMANN et R. MORNEX).

V - SUITES OPERATOIRES

Les suites opératoires immédiates doivent être surveillées avec minutie en raison de la tendance au collapsus. La noradrénaline reste en général nécessaire à doses dégressives pendant les 2 premiers jours ainsi que l'hydrocortisone intra-veineuse qui peut être relayée par la cortisone intra-musculaire à la dose de 25 à 100 mg/jour pendant 5 à 6 jours.

Après l'arrêt de ces thérapeutiques, la TA peut rester pendant quelques jours ou semaines supérieure à la normale sans que cette hypertension résiduelle soit obligatoirement synonyme de deuxième localisation.

Passé le cap des trois premiers jours, le pronostic est habituellement excellent et l'enfant se remet très vite avec disparition de tous ses signes fonctionnels.

Néanmoins, existent quelques complications post-opératoires :

- la complication très précoce à type de paraplégie présentée dans notre observation personnelle est unique et reste de pathogénie très discutée :

. soit lésion opératoire d'une artère médullaire

. soit hypovascularisation médullaire au cours d'une phase de collapsus, encore que celui-ci n'ait pas été extrême

. soit excès de noradrénaline administrée pendant et après l'intervention.

En effet, la noradrénaline est connue pour ses effets toxiques sur le coeur (48) et sur les vaisseaux.

Ces deux derniers mécanismes peuvent également expliquer :

- une hémiplégie vasculaire post-opératoire (34 - 59)

- des lésions d'infarctus iléomésentérique ayant entraîné le décès dans les jours suivant l'intervention (28 - 68).

La mortalité opératoire est beaucoup moins importante depuis l'introduction de la noradrénaline dans la réanimation peropératoire. Si, comme H. HERMANN et R. MORNEX, on distingue en fonction de cette notion 2 périodes : avant et après 1952, on constate que la mortalité opératoire a passé de près de 50 % (10 décès sur 22 interventions) à moins de 13 % (11 décès sur 83 interventions). Il faut noter que les 6 cas pour lesquels le diagnostic n'avait pas été fait avant l'intervention ont tous abouti au décès per ou post-opératoire.

VI - EVOLUTION LOINTAINE

L'évolution lointaine est rapidement favorable. La prise de poids est souvent spectaculaire (12 kg en 6 mois chez la malade de SNYDER âgée de 12 ans). Les troubles disparaissent. Le comportement général est transformé avec un enfant qui devient joyeux, "heureux de vivre" (99 - 130).

La TA se normalise plus ou moins rapidement, mais parfois en plusieurs mois. Un seul enfant (99) conserva pendant 2 ans et demi une TA anormalement élevée mais il n'existe aucun cas d'enfant d'hypertension résiduelle telle qu'on la rencontre chez l'adulte.

L'ECG se normalise en quelques semaines, quelques mois au plus.

Le FO s'améliore très rapidement, parfois en quelques jours. Les hémorragies et l'oedème disparaissent, les exsudats peuvent persister quelques mois. La normalisation est obtenue dans des délais allant de 15 jours (39) à 6 mois (12). L'acuité visuelle s'améliore parallèlement mais les lésions d'atrophie optique ont laissé des séquelles irréversibles. Cette transformation du FO est si typique que lorsqu'elle n'est pas obtenue, se pose le problème d'une autre localisation.

Le taux des catécholamines se normalise plus ou moins rapidement. Il a pu dans certains cas rester pathologique plusieurs mois sans que les autres examens décèlent une autre tumeur (70 - 75 - 92 - 107 - 112). Il faut donc, avant de conclure, s'aider des tests vasculaires.

Car l'évolution lointaine reste dominée par le problème des tumeurs multiples et des récidives qui imposent la surveillance des catécholamines pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. On connaît en effet des récidives à longue échéance (60 - 67 - 95) de 2 à 4 ans après la première tumeur et surtout le malade de CAHILL qui fit à 11 ans un paragangliome extra-surrénalien droit, à 13 ans un paragangliome thoracique, à 19 ans un paragangliome non chromaffine du corps carotidien et à 22 ans un paragangliome épidural avec compression médullaire. Les reculs obtenus dans cette statistique sont le plus souvent courts, rendant difficile une conclusion valable. Ils sont en général de l'ordre de 18 mois, ce qui est insuffisant pour se faire une opinion.

Ainsi, dans certains cas, le phéochromocytome représente une véritable maladie de système à rechutes multiples, celles-ci se faisant généralement sur le mode bénin analogue à la première atteinte.

Les séquelles sont rares ; lorsqu'on en retrouve, elles peuvent être de plusieurs types :

- neurologique déficitaire en cas d'accident vasculaire pré ou peropératoire. La paraplégie de notre malade a régressé ainsi que les importants troubles sphinctériens qui l'accompagnaient.
- ophtalmologique : déficit visuel persistant.

- L'équilibre surrénalien pose ses propres problèmes lorsqu'il y a eu surrénalectomie associée, d'autant plus si la tumeur était bilatérale. C'est ainsi qu'on a décrit un accident d'insuffisance surrénale aiguë 6 mois après l'intervention (76).

Quant au phéochromocytome malin, l'évolution est assombrie par la possibilité de métastases dont le délai d'apparition est en général bref. Elles sont justiciables d'une exérèse si celle-ci est possible ou de traitement à l' Δ méthyl-dopa.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le phéochromocytome, quel que soit son siège, se présente toujours comme une tumeur bien individualisée, arrondie, dont la taille va d'un pois à celle d'une orange. Les tumeurs les plus volumineuses sont les tumeurs extra-surrénaliennes développées aux dépens de paraganglions. Le poids va d'une dizaine de grammes à 160 g (124). Nous n'avons pas retrouvé chez l'enfant de tumeurs très volumineuses comme on en a décrit chez l'adulte, dépassant 1000 g.

La tumeur est encapsulée, sa surface très vascularisée. A la coupe, les petites tumeurs sont molles, rougeâtres, des fragments de cortex surrénalien peuvent être retrouvés à la périphérie. Lorsque la taille est plus importante, les tumeurs sont souvent encéphaloïdes, fermes, plus ou moins nodulaires, les hémorragies intra-tumorales y sont fréquentes, d'âge variable, comme en témoignent les variations de couleur. On y rencontre également des foyers nécrotiques, des microkystes, des calcifications. Une tumeur était franchement kystique (129). Quant aux calcifications, elles peuvent induire en erreur simulant une lithiase cholédocienne (MOSER SHEEHAN) ou un ganglion tuberculeux calcifié. Lorsque l'hypertension artérielle est connue, elles plaident en faveur surtout du sympathoblastome. Les différents aspects anatomiques expliquent l'aspect bigarré qu'ont souvent les coupes.

Comme leur nom l'indique, les phéochromocytomes se distinguent par leurs affinités tinctoriales.

Leur affinité pour le chrome est à la base de la réaction de HENLE et de l'appellation "tumeur chromaffine" : ces tumeurs sont colorées en brun par les réactifs au bichromate de potassium. En fait, on sait maintenant que ce phénomène est dû à l'oxydation de l'adrénaline et on préfère le terme de phéochromocytome. L'acide osmique est également caractéristique, colorant les cellules en noir et en permettant l'étude au microscope électronique.

En microscopie optique, la structure apparaît de type endocrinien. Les cellules sont groupées en cordons épais, anastomotiques entremêlés à des capillaires sinusoides. L'intrication est très étroite et certaines cellules bombent dans la lumière vasculaire. Parfois, l'architecture est moins nette avec des zones massives coupées de fentes intercellulaires.

Les cellules qui bordent les vaisseaux peuvent être polymorphes, les limites intercellulaires peu nettes rendant l'aspect pseudosyncytial. Les cellules elles-mêmes sont de taille et de formes variables : en méduse, en comète, en étoile. Elles sont de 2 types, clair et foncé. Le noyau est unique avec une chromatine poussiéreuse. Le cytoplasme peut contenir des grains groupés au pôle vasculaire ou épars dans un cytoplasme vacuolaire, déchiqueté. Parfois on ne retrouve pas de véritables grains mais le cytoplasme est littéralement enfumé de granulations très fines. Cet aspect est identique à celui de la médullo-surrénale.

L'allure d'ensemble reflète une certaine hétérogénéité, la périphérie de la tumeur évoquant davantage le tissu médullo-surrénalien normal.

Dans certaines tumeurs, les cellules sont à un stade moins différencié, se rapprochant davantage des phéochromoblastes (53). Tous les stades de l'embryogénèse peuvent y être retrouvés mais la présence des cellules les plus différenciées est indispensable pour qu'apparaisse une sécrétion tumorale.

Toutes ces données rendent compte de la difficulté qui existe sur le plan cytologique à parler de malignité et la nécessité d'autres critères pour affirmer ce diagnostic.

En dehors de la tumeur elle-même, il peut exister chez les enfants porteurs de phéochromocytomes des lésions anatomiques associées.

Des lésions d'athérosclérose sont rapportées dans 10 comptes-rendus d'autopsie. Le cas le plus célèbre est celui de WIESEL dont le malade, âgé de 2 ans, présentait un athérome diffus. Le plus souvent, l'athérosclérose atteint les coronaires, l'aorte mais aussi les vaisseaux cérébraux et parfois rénaux.

Deux enfants (28 - 68) présentèrent un infarctus iléo-mésentérique par endartérite oblitérante nécrotique. Ce fait n'est pas propre à l'enfant puisque 4 observations d'adulte en font mention (H. HERMANN et R. MORNEX).

Les lésions cardiaques sont à type d'hypertrophie ventriculaire gauche. Les altérations myocardiques sont plus rares que chez l'adulte. Elles ont cependant été retrouvées en particulier chez le malade de BEARD pour lequel l'influence néfaste de très hautes doses de noradrénaline administrées pendant et après l'intervention a été discutée.

Quant aux lésions rénales, elles sont, ainsi que le laissait prévoir la clinique, modérées ou absentes. Lorsqu'elles existent, elles sont de type glomérulaire avec hyalinose des vaisseaux afférents, hypertrophie de l'endothélium glomérulaire évoluant vers l'atrophie du glomérule.

L'ETUDE BIOLOGIQUE DE LA TUMEUR

vient ajouter le point final au diagnostic. Depuis RABIN en 1929, on savait que l'on pouvait extraire du phéochromocytome une substance analogue à l'adrénaline.

Les dosages demandent une préparation consistant en broyage de la tumeur effectué le plus tôt possible après l'exérèse puis extraction des hormones. Ces dosages furent pratiqués dans 29 cas sur les 130 de cette statistique.

Le contenu global n'est signalé que dans 4 cas. Il est très variable, allant de 0,43 mg (112) à 170 mg (57). La teneur respective en adrénaline et en noradrénaline montre une teneur dominante sinon exclusive en noradrénaline : 16 tumeurs ne contenaient que de la noradrénaline : de 0,29 mg/g de tumeur à 5 mg/g de tumeur. Parmi les 9 autres, 8 étaient à prédominance de noradrénaline. Un seul cas (124) contenait à peu près autant des 2 hormones.

Von EULER en 1957 suggérait que les phéochromocytomes extra-surréniens ne contenaient que de la noradrénaline. Sans être aussi formel, on peut rapprocher ce fait de la fréquence chez l'enfant des tumeurs extra-glandulaires.

PHYSIOPATHOLOGIE

Cette quasi exclusivité de la teneur en noradrénaline des tumeurs rencontrées chez l'enfant nous paraît pouvoir expliquer les caractères originaux de la maladie qui sont en partie différents de ce que l'on observe chez l'adulte.

Ces faits coïncident bien avec ce que l'on sait de la physiologie de la noradrénaline.

- 1) La noradrénaline est "agent vaso-constricteur le plus puissant que l'on connaisse". Elle élève la TA à la fois dans sa composante systolique et diastolique (WEHN) alors que l'adrénaline, agent vasodilatateur, n'augmente la TA qu'en augmentant le débit cardiaque et seule la TA systolique. On comprend alors le pincement parfois très marqué que l'on observe. Cette vasoconstriction permanente s'extériorise dans les lésions cutanées assez propres à l'enfant et qui ont pu évoquer le syndrome de RAYNAUD ou la thromboangéite de LEO BURGER (122). Lors des décharges hormonales, se réalise une ischémie dont témoignent les douleurs : céphalées, douleurs gastriques ou abdominales, spasmes douloureux des extrémités.
- 2) Par contre, la noradrénaline n'a que peu d'influence sur le comportement endocrinien et la rareté des hyperglycémies, des goîtres chez l'enfant en est bien une preuve. Ce que l'on observe en revanche, c'est l'élévation du métabolisme de base par augmentation des oxydations tissulaires, ce qui entraîne un amaigrissement et peut-être le retard statural. Il est probable que la noradrénaline comme l'adrénaline voit son action intensifiée par l'hormone thyroïdienne (H. HERMANN et R. MORNEX).

Quant aux hyperfonctionnements cortico-surrénaux, ils restent difficiles à expliquer ; 3 thèses ont été soutenues dont aucune ne satisfait pleinement :

- le retentissement mécanique a été invoqué par NEFF et après lui par MATISSEK dont le malade décéda de shock à l'intervention et chez qui la tumeur médullo-surrénale était coiffée de débris de cortex atrophiques et dégénérés. On pensait que le cortex comprimé ne pouvait sécréter ou bien qu'à l'inverse une hyperplasie du côté opposé pouvait expliquer les formes avec hypercorticisme. Mais alors, comment interpréter le paragangliome thoracique de BUCALOSSI avec virilisme ?

- L'action directe de l'adrénaline sur le cortex surrénalien n'a pu être reproduite expérimentalement et reste donc sujette à caution.

- Les travaux de LONG et THORN tendent à démontrer que l'action de l'adrénaline sur le cortex surrénalien passe par l'hypothalamus antérieur et l'hypophyse. Ces Auteurs montrèrent grâce à 3 techniques (mesure de l'hormone surrénalienne, chute de l'acide ascorbique et éosinopénie) que l'adrénaline déterminait la sécrétion d'ACTH. A l'appui de cette théorie, concourt l'observation de HELINGER d'un malade porteur d'un phéochromocytome associé à un adénome du lobe antérieur de l'hypophyse.

3) Enfin la noradrénaline renforce le tonus sympathique, expliquant ainsi :

- les sueurs bien que l'action directe sur les fibres sécrétrices soit discutée (DAESCHNER). Elles ne semblent pas pouvoir représenter seulement une compensation à l'élévation de la chaleur intérieure et pour les expliquer, il faut admettre l'existence d'un deuxième contingent adrénergique à côté du secteur cholinergique de stimulation des glandes sudoripares.

- la constipation fréquemment notée ;

- les troubles mictionnels (42) en dehors des formes vésicales ;

- la polyurie qui reste d'interprétation discutée. Dans une seule observation (41), son mécanisme a fait l'objet d'une étude poussée. Le malade, âgé de 4 ans, présentait un syndrome polyuro-polydypsique important et ancien. L'HTA était à 18 / 11,5. Avant l'intervention, malgré la résistance vasculaire rénale, la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal étaient normaux. Or, expérimentalement, (H. HERMANN et R. MORNEX) si, à forte dose, l'adrénaline entraîne une oligurie, allant parfois jusqu'à l'anurie, dans un deuxième temps ou avec des doses plus modérées mais prolongées, la diurèse se rétablit et augmente au-delà des valeurs normales par élévation de la pression sanguine dans les glomérules qui entraîne une augmentation de la filtration.

CONCLUSIONS

Le phéochromocytome apparaît comme une cause d'hypertension artérielle chez l'enfant, justiciable d'un traitement chirurgical.

A propos d'une observation personnelle, a été effectuée une revue des 129 autres cas publiés dans la littérature pédiatrique mondiale, permettant de dégager l'originalité de la maladie chez l'enfant.

La tumeur se rencontre à tout âge, plus souvent dans le sexe masculin, avec dans certains cas une incidence familiale.

La symptomatologie, extrêmement variée et banale, est dominée par des céphalées et des sueurs, et la maladie évolue souvent depuis plusieurs mois quand la tension artérielle est contrôlée. L'hypertension artérielle se présente toujours sous forme permanente avec possibilité de paroxysmes. Elle entraîne un retentissement viscéral portant essentiellement sur l'œil, souvent sur le cœur et à un degré beaucoup moindre sur le rein ainsi que sur le fonctionnement métabolique de l'enfant.

La tumeur se développe classiquement aux dépens d'une glande surrénale, mais il existe dans de nombreux cas des paragangliomes développés à partir de résidus embryologiques de tissu chromaffine et la multiplicité des tumeurs est notable. Les tumeurs malignes, dans toute la rigueur du terme, sont rares.

Le diagnostic, soupçonné cliniquement, est affirmé par les examens biologiques : les substances adrénolytiques provoquent une hypotension par annulation ou inversion des effets adrénaliniques ; la plus couramment utilisée est la Régistine. Le dosage des catécholamines affirme l'existence d'une tumeur adréalinino-sécrétante.

Le siège de la tumeur peut la rendre inaccessible aux différentes techniques d'exploration radiologique que l'on n'a pas intérêt à multiplier étant donné la fragilité des malades et l'urgence du geste chirurgical.

L'évolution spontanée se fait en effet vers l'hypertension artérielle maligne.

L'intervention peut être précédée par une préparation médicale par la Régitine. La réanimation per-opératoire associant Régitine et nora-drénaline permet de parer aux variations tensionnelles brutales émaillant l'intervention. Depuis son emploi, la mortalité opératoire a considérablement diminué. L'intervention vise à l'exérèse de la tumeur mais aussi à la recherche d'éventuelles pluri-localisations et nécessite donc une voie d'abord antérieure large.

L'évolution post-opératoire est le plus souvent excellente, sous réserve de la possibilité de récidives à plus ou moins longue échéance.

Par conséquent, on ne saurait trop se persuader de la nécessité du contrôle de la tension artérielle chez l'enfant. Ce geste simple permet de rattacher à leur cause un certain nombre de tableaux fonctionnels volontiers négligés. Dans le cadre des hypertensions artérielles infantiles, le phéochromocytome, tumeur anatomiquement bénigne, mais physiologiquement maligne, apporte un pronostic relativement rassurant étant donné sa curabilité.

Le Président de la Thèse :

M. le Professeur JEUNE

VU, le Doyen :

M. J.F. CIER

VU et permis d'imprimer
LYON, le 24 Mai 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

INDEX CHRONOLOGIQUE DES OBSERVATIONS
ET NOMS DES AUTEURS

- 1 - MARCHETTI (1934)
- 2 - WIESEL (1909)
- 3 - KREMER (1936)
- 4 - EVANS (1937)
- 5 - EVANS et STEWARD (1942)
- 6 - LINDE (1942)
- 7 - LINNEWEH (1942)
- 8 - NEFF et TICE (1942)
- 9 - ESPERSEN et DAHL-IVERSEN (1946) également publiée par GORTZ
(1945)
- 10 - GOLDENBERG (1947) également publiée par BRUCE, par CAHILL,
par SNYDER et VICK et par STACKPOLE
- 11 - SNYDER et VICK (1947)
- 12 - SNYDER et VICK (1947) également publiée par BRUCE, par CAHILL,
par GOLDENBERG et par STACKPOLE
- 13 - CAHILL (1948) également publiée par BRUCE, par MAIER et par
STACKPOLE
- 14 - LITMAN et STATE (1949)
- 15 - GRIMSON (1949)
- 16 - SEELEMANN (1950)
- 17 - BRACHETTO-BRIAN (1950) également publiée par BREWER
- 18 - KOFFLER (1950)
- 19 - Mc COY et BRIDGEMAN (1950) également publiée par PITCAIRN
- 20 - MATISSEK (1950)
- 21 - APTER (1951)
- 22 - SOFFER et GABRILOVE (1951)
- 23 - BERKHEISER (1951)
- 24 - BASTRUP-MADSEN (1951)
- 25 - FABER (1951)
- 26 - HUBBLE (1951)
- 27 - ISERI (1951)
- 28 - TALBOT (1952)
- 29 - NEILL (1952)
- 30 - BERG (1953)
- 31 - WEN et FU (1953)
- 32 - KLEIN (1953)

- 33 - GOLDFARB (1953)
- 34 - LUKEMEYER (1954) ✕
- 35 - SCHAEFFER (1954)
- 36 - WEIMAN (1954)
- 37 - ISRAELSKI (1954)
- 38 - MANGER (1954)
- 39 - NEGRI et VANONI (1954)
- 40 - POPPER et THERON (1954)
- 41 - DAESCHNER (1954)
- 42 - SCHLEISNER (1954)
- 43 - BEARD (1955)
- 44 - KÄSZNER (1955)
- 45 - KELSALL et ROSS (1955)
- 46 - SMID et DUSHANE (1955)
- 47 - SNYDER et RUTLEDGE (1955)
- 48 - STALLINGS (1955)
- 49 - SULAMAA (1955)
- 50 - WORDSWORTH (1955)
- 51 - YOUNG et MURRAY (1955)
- 52 - YOUNG et MURRAY (1955)
- 53 - KEMPF (1955)
- 54 - SPENCER (1956)
- 55 - ROBINSON et WILLIAMS (1956)
- 56 - ROBINSON et WILLIAMS (1956)
- 57 - GIRAUD (1956)
- 58 - GIULIANO (1956)
- 59 - MOORE et SCHUMACKER (1956)
- 60 - TEVETOGLU et CHI-HAO-LEE (1956)
- 61 - ZEBEN (1956)
- 62 - GUTMAN (1957)
- 63 - INCZE (1957) ✕
- 64 - CLAUSEN (1957)
- 65 - CLAUSEN (1957)
- 66 - CLAUSEN (1957)
- 67 - CONE (1957)
- 68 - CONE (1957) également publiée par GALLOWAY
- 69 - CONE (1957)
- 70 - MEGEVAND (1957) également publiée par MAEDER
- 71 - SLOCOMBE (1957)
- 72 - HIGGINS (1957)
- 73 - WEHN (1957)
- 74 - EULER (1957)
- 75 - UNGER (1957)
- 76 - FARQUHAR (1958)

- 77 - VIRANYI (1958)
- 78 - THIEFFRY (1958)
- 79 - LINCKE (1958)
- 80 - DAVIS (1958)
- 81 - NIKOLAEV (1959)
- 82 - BARIETY (1959)
- 83 - GAINES (1959)
- 84 - GREENBERG (1959)
- 85 - NEIMANN (1959)
- 86 - HUME (1960)
- 87 - HUME (1960)
- 88 - WATT (1960)
- 89 - QUAISER (1960)
- 90 - RAINIER-POPE (1960)
- 91 - HOPE (1960)
- 92 - ZINTEL (1960)
- 93 - SCOTT (1960)
- 94 - ISAACSON (1960)
- 95 - HARLEM (1960)
- 96 - DUBOURG (1960)
- 97 - MICHAILOWSKI (1960)
- 98 - ANDRISKA (1961) ✕
- 99 - BURGE (1961)
- 100 - STOKES (1961)
- 101 - SMITS (1961)
- 102 - Mc LAURIN (1961)
- 103 - BRADLEY (1961)
- 104 - ABRANOFF (1962)
- 105 - VERTES (1962)
- 106 - TISHERMAN (1962)
- 107 - TAN (1962)
- 108 - INSLEY (1962)
- 109 - INSLEY (1962)
- 110 - INSLEY (1962)
- 111 - INSLEY (1962)
- 112 - JOB (1963)
- 113 - MACCHIA (1963)
- 114 - LEGER (1963)
- 115 - MILLIEZ (1963)
- 116 - STACKPOLE (1963)
- 117 - STACKPOLE (1963)
- 118 - STACKPOLE (1963)
- 119 - STACKPOLE (1963)
- 120 - STACKPOLE (1963)

- 121 - STACKPOLE (1963)
- 122 - PANOFF (1963)
- 123 - PANOFF (1963)
- 124 - NEIMANN (1964)
- 125 - SMITH (1964)
- 126 - LAMY (1964)
- 127 - GIFFORD (1964)
- 128 - FLEISHER (1964)
- 129 - BUCALOSSI (1964)
- 130 - Observation personnelle (Pr. JEUNE)

Les observations marquées d'une * n'ont pas été consultées dans le texte.

:--:--:--:

BIBLIOGRAPHIE

- ABRANOFF A. et HERTZBERG M. - Phéochromocytome chez une fille de 15 ans. Harefuah (Israël), 62, 296-298, 1962.
- ANDRISKA J. - Unilateral pheochromocytoma cured by surgery in a 10 year old boy. Gyermekgyogyaszat, 12, 210, 1961.
- APTER N.S., HALSTED W.C., ALVING A.S., TALSO P.T. et CASE T.J. - Alterations of cerebral functions in pheochromocytoma. Neurology 1, 283-292, 1951.
- ARMSTRONG M.D. et Mc MILLAN A. - Studies on the formation of 3-methoxy-4-hydroxy-d-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine and epinephrine. Pharmacol. Rev., 11, 395-401, 1959.
- ARONSON N., STERN G.S. et COHLAN S.C. - Paroxysmal hypertension simulating pheochromocytoma. Pediatrics, 8, 664-671, 1951.
- AXELROD J., INSCOE J.K., SENOH S. et WITKOP B. - O-methylation, the principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine. Biochim. Biophys. Acta, 27, 210-211; 1958.
- BARBEAU A. - Le phéochromocytome. Union Med. Canada, 86, 1045-1082, 1957.
- BARIETY M., CHOUBRAC P., VANNIER R., RULLIERE R. et CHIMMEL R. - Phéochromocytome avec troubles lipido-protidiques. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 75, 735-748, 1959.
- BASTRUP-MADSEN P. - Et tilfaelde af phaechromocytom hos et barn. Ugesk. Laeger. 113, 420-422, 1951.
- BEARD E.F., BUTLER D.B. et ROSEMBERG H.S. - Refractory hypotension removal of pheochromocytoma. A. M.A. Arch. Int. Med. 96, 273-276, 1955.
- BEER E., KING F.H. et PRINZMETAL M. - Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenalin) substance in the blood preoperatively during hypertensive crisis. Ann. Surg., 106, 85-91, 1937.

- BENNET J., CHALUT J., FAURE C. et PROT D. - Indications et résultats des examens radiologiques dans l'étude des phéochromocytomes de l'enfant. *Ann. Radiol.*, 8, numéro spécial Radiologie pédiatrique, 181-193, 1965.
- BERG J.A.G. ten. - Een geval phaeochromocytoom. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 97, 2967-2972, 1953.
- BERKHEISER S.W. et RAPPOPORT A.E. - Unsuspected pheochromocytoma of the adrenal. Report of 5 cases. *Am. J. Clin. Path.*, 21, 657-665, 1951.
- BIALESTOCK D. - Hyperplasia of the adrenal medulla in hypertension of children. *Arch. Dis. Childh.*, 36, 465-467, 1961.
- BOHUON C. - Données récentes sur la biochimie des neuroblastomes. *Rev. Franc. Etudes Clin. Biol.*, 9, 165-169, 1964.
- BOUCHET N. du - Phéochromocytome et anesthésie. *Cahiers Anesth.*, 4, 66-86, 1956.
- BRACHETTO-BRIAN D. et BREWER E. - Paraganglioma adrenal con hipertension y nefrosclerosis consecutiva en un niño de 13 años. *Ann. Inst. Med. Exp. (Buenos-Aires)*. 2, 201-203, 1950.
- BRADLEY J.E., YOUNG J.D. Jr et LENTZ G. - Polycythemia secondary to pheochromocytoma. *J. Urol.* 86, 1-6, 1961.
- BRINES O.A. et JENNINGS E.R. - Paragangliomas. Review of subject and report of 5 original cases. *Am. J. Path.*, 24, 1167-1197, 1948.
- BRUCE G.M. - Changes in the ocular fundus associated with pheochromocytoma of the adrenal gland. *Arch. Ophthalmology*, 39, 707-711, 1948.
- BRUN R. de - Les phéochromocytomes. *Presse Med.*, 72, 1425-1426, 1964.
- BRUNJES S., JOHNS V.J. et CRANE M.G. - Pheochromocytoma. Post-operative shock and blood volume. *New England J. Med.*, 262, 393-396, 1960.
- BUCALOSSI P., PAGNONI A. et ROCK T. - Feocromocitoma intratoracico con segni di iperfunzione corticale. *Tumori*, 50, 213-232, 1964.
- BURGE D. et WHITAKER W.G. - Pheochromocytoma in child. *J.M.A. Georgia*, 50, 381-385, 1961.

- CABOT R.C. - Pheochromocytoma : case records of the Massachusetts General Hospital. New England J. Med. 235, 906-913, 1946.
- CAHILL G.F. - Pheochromocytomas. J.A.M.A., 138, 180-186, 1948.
- CAHILL G.F. - Pheochromocytoma. Bull. N.Y. Acad. Med., 29, 749-764; 1953.
- CALKINS E., DANA G.W., SEED J.C. et HOWARD J.E. - On piperidyl-methyle benzodioxane (933 F) hypertension and pheochromocytoma. J. Clin. Endocr., 10, 1-11, 1950.
- CARMAN C.T. et BRASHEAR R.E. - Pheochromocytoma as an inherited abnormality report of the tenth affected kindred and review of the litterature. New England J. Med., 263, 419-423, 1960.
- CASARI G.F. - Il fundo oculare nei tumori funzionanti della midolare surrenale. Rass. Ital. Ottal., 19, 50-63, 1950.
- CHAPTAL J., JEAN R., CRASTES de PAULET A. et BONNET H. - Hyperexcrétion de catécholamines et d'acide vanyl-mandélique dans 2 cas de sympathoblastome. Pédiatrie, 28, 417-425, 1963.
- CHOISY G. - Contribution à l'étude du phéochromocytome de l'enfant. Thèse Bordeaux 1959, N° 251.
- CLAUSEN E.G. - Pheochromocytoma in children. Review of significant surgical aspects and report of three additional cases. Amer. J. Surg., 94, 409-416, 1957.
- COLLER F.A., FIELD H. et DURANT T.M. - Tumeur à cellules chromaffines déterminant des crises d'hypertension paroxystique guérie par l'opération. Arch. Surg., 28, 1136-1148, 1934.
- COLOMBO J.P., DONATH A., KASER H., ROOS B. et BETTEX M. - D'une tumeur mixte surrénalienne familiale. Ann. Ped., 202, 128, 1964.
- CONE T.E., ALLEN M.S. et PEARSON H.A. - Pheochromocytoma in children. Pediatrics, 19, 44-56, 1957.
- CONE T.E. Jr - Recurrent pheochromocytoma : report of a case previously treated child. Pediatrics, 21, 994-999, 1958.
- CONE T.E. Jr et PEARSON H.A. - Malignant pheochromocytoma. Pediatrics, 32, 531-539, 1963.

- COUPLAND R.E. - The prenatal development of abdominal preaortic bodies in man. J. Anat., 86, 357-372, 1952.
- CRANDELL D.L., MYERS R.T. et WINSTON-SALEM - Pheochromocytoma. Anesthetic and surgical considerations. J.A.M.A., 187, 12-16, 1964.
- DAESCHNER C.W., MOYER J.H. et ABLE L.W. - Pheochromocytoma in a four-year old child. J. Pediat., 45, 141-152, 1954.
- DAVIS M.C. et BARNETT A.J. - Pheochromocytoma. Diagnosis and management. Med. J. Australia, 46, 396-402, 1959.
- DAVIS P., PEART W.S. et HOFF W. van't - Malignant pheochromocytoma fonctionnant metastase. Lancet, 269, 274-275, 1955.
- DUBOURG G., VERGER P., CABABIEU, PALUSSIÈRE Cl., FONTAN F. et Mlle LARTIGAUT D. - Phéochromocytome chez un enfant de 7 ans. Arch. Franç. Pédiat., 17, 951-953, 1960.
- ENGELMAN K. et SJOERDSMA A. - A new test for pheochromocytoma : pressor responsiveness to tyramine. J.A.M.A., 189, 107-112, 1964.
- ESPERSEN T. et DAHL-IVERSEN E. - The clinical picture and treatment of pheochromocytomas of the suprarenal. Acta Chir. Scand. 94, 271-290, 1946.
- EULER U.S. Von et STROM G. - Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Circulation, 15, 5-13, 1957.
- EVANS V.L. - Suprarenal tumor with paroxysmal hypertension. J. Labo. Clin. Med., 22, 1117-1120, 1937.
- EVANS W.E. et STEWARD H.G. - The peripheral blood flow in case of adrenal pheochromocytoma before and after surgery. Amer. Heart J., 24, 835-842, 1942.
- FABER M. - Benzodioxanproeve ved phaeochromocytom. Ugesk. Laeger., 113, 413-415, 1951.
- FARQUHAR J.W. - Pheochromocytoma in childhood. Case report and review of 56 others recorded in the literature. J. Roy. Coll. Surg. (Edinburgh), 3, 301-310, 1958.

- FERBOS G. - Sur les phéochromocytomes. Presse Med., 62, 1254-1258, 1954.
- FLEISHER D.S., VOICI G., CRESSON S.L. et KARAFIN L. - Preoperative localisation of pheochromocytoma. J. Pediat., 64, 711-720; 1964.
- FLOCH H. - Acide vanyl mandélique et métabolisme des catécholamines. Biologie Med., 53, 381-450, 1964.
- FORSSELL J. et MALM P. - Recurrent pheochromocytoma. Acta Med. Scand., 163, 55-60, 1959.
- GAINES S.R. - Ocular changes in pheochromocytoma. Amer. J. Ophtal., 47, 471-487, 1959.
- GALLOWAY C.B. - Hypertension and weight loss in childhood. U.S. Armed Force Med. J., 10, 69-84, 1959.
- GALY N. - Considérations cliniques et chirurgicales sur l'hypertension paroxystique par médullosurrénalome à propos d'un cas opéré et guéri. Thèse Lyon 1943.
- GENNES L. de, BRICAIRE H. et HAZARD J. - Le dosage biologique des catécholamines urinaires dans les phéochromocytomes. Presse Med. 67, 83-87, 1959.
- GENNES L. de, BRICAIRE H., MOREAU L., COURJARET J., BLANC G. et PASQUIER P. - Les phéochromocytomes avec hypotension orthostatique. A propos d'une observation personnelle. Presse Med., 72; 1413-1418, 1964.
- GIFFORD R.W. Jr, KVALE W.F., MAHER F.T., ROTH G.M. et PRIESTLY J.T. - Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma : a review of 76 cases. Mayo Clinic Proceedings, 39, 281-302, 1964.
- GIRAUD P., SALMON M., BERNARD, ORSINI A., HEURTEMATTE A. et RAYBAUD C. - Pheochromocytome chez un enfant de 13 ans. Sem. Hôp. Paris (Ann. Ped.), 32, n° 42-43, 2435-2440, 1956.
- GIULIANO G. - Considerazioni su un caso di feocromocitoma. Progr. Med. (Roma), 12, 531-536, 1956.
- GLUSHIEN A.S., MANSUY M.M. et LITTMAN D.S. - Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes. Amer. J. Med., 14, 318-327, 1953.

- GOLDENBERG M., SNYDER C.H., ARANOW H. Jr. - New test for hypertension due to circulating epinephrine. J.A.M.A., 135, 971-976, 1947.
- GOLDFARB P.M. - Pheochromocytoma : report of case in 9 year old negro male. J.M.A. Alabama, 23, 70, 1953 (in J.A.M.A., 153, 1311, 1955).
- GORTZ G. - Pheochromocytoma. Nord. Med., 26, 1277-1282, 1945.
- GRAEFT J. de, MULLER H. et MOOLENAAR A.J. - Pheochromocytoma, a report of seven cases. Acta Med. Scand., 164, 419-430, 1959.
- GREENBERG R.E. et GARDNER L.I. - Pheochromocytoma in father and son : report of the eight known affected kindred. J. Clin. Endocr., 19, 351-362, 1959.
- GRIMSON K.S., LONGINO F.H., KERNODE C.E. et O'REAR H.B. - Treatment of a patient with a pheochromocytoma. Use of an adrenolytic drug before and during operation. J.A.M.A., 140, 1273-1274, 1949.
- GRIMSON K.S., EMLET J.R. et HAMBLEN E.C. - Diagnosis and management of tumors of the adrenal gland. Ann. Surg., 134, 451-463, 1951.
- GUTMAN G.E. - Pheochromocytoma. Case report in a 23 month old child with survival. Wisconsin Med. J., 56, 235-237, 1957.
- HARLEM O.K. - Pheochromocytoma with secondary pyelonephritis. J. Pediat. 57, 225-229, 1960.
- HAZARD J. - Les modifications hématologiques provoquées par certains phéochromocytomes. Presse Med., 72, 1419-1421, 1964.
- HEMPEL E. et HEMPEL K.J. - Hyperfunktionszustände der Nebenniere. Zbl. Chir., 82, 1846-1871, 1957.
- HERMANN H., WERTHEIMER P., LECUIRE J. et GALY P. - Hypertension paroxystique par méduliosurrénalome. Opération. Guérison. Dosage biologique de l'adrénaline dans la tumeur. Lyon Med. 40, 325-338, 1943.

- HERMANN H., BERGER M., PEYRIN L., MORNEX R. et VIAL J. - Etude critique du dosage des catécholamines urinaires : comparaison des méthodes fluorimétriques et biologiques. Path. Biol., 9, 2229-2241, 1961.
- HERMANN H., MORNEX R., PEYRIN L., VIAL J. et BERGER M. - Le dosage des catécholamines urinaires. Ses difficultés et ses applications cliniques. Lyon Med., 204, 373-383, 1960.
- HERMANN H. et MORNEX R. - Les phéochromocytomes. Gauthier-Villars édit. Paris, 1964.
- HIGGINS F.E. - Malignant hypertension due to pheochromocytoma in a child. Arch. Dis. Childh., 32, 240-242, 1957.
- HOLLENHORST B.W. - The ocular changes associated with pheochromocytoma. Amer. J. Med. Sci., 216, 226-233, 1948.
- HOLST E.J. - Three cases of chromaffin cell tumors of the suprarenal glands. Acta Med. Scand., 94, 510-526, 1938.
- HOPE J.W. et GOLINKO R.J. - An extra adrenal pheochromocytoma in a child. Radiology, 75, 791-794, 1960.
- HUBBLE D. - Pheochromocytoma in children. Arch. Dis. Childh., 26, 340-350, 1951.
- HUME D. - Pheochromocytoma in the adult and in the child. Amer. J. Surg., 99, 458-496, 1960.
- HYMAN A. et MENCHER W.H. - Pheochromocytoma of the adrenal gland. J. Urol., 49, 755-771, 1943.
- INCZE F. Jr - Kétoldali phaeochromocytoma hat éves fiugyermekben. Kiserlete Orvostud., 9, 665, 1957.
- INSLEY J. et SMALLWOOD W.C. - Pheochromocytoma in children. Arch. Dis. Childh., 37, 606-615, 1962.
- IRVINE R.O.H., O'BRIEN K.P. et NORTH J.D.K. - Alpha-methyl-dopa in treatment of hypertension. Lancet, 1, 301-303, 1962.
- ISAACSON C., ROSENWEIG D. et SEFTTEL H.C. - Malignant pheochromocytoma of the organs of Zuckerkandl. A.M.A. Arch. Path., 70, 725-729, 1960.

- ISERI L.T., HENDERSON H.W. et DERR J.W. - Use of adrenolytic drug regitine in pheochromocytoma. Amer. Heart. J., 42, 129-136, 1951.
- ISRAELSKI M., KENDALL A.C. et SHAW R.E. - A case of pheochromocytoma in childhood. Arch. Dis. Childh., 29, 18-21, 1954.
- JACOBS S.L., SOBEL C. et HENRY R.J. - Excretion of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid and catecholamines in patients with pheochromocytoma. J. Clin. Endocr., 21, 315-320, 1961.
- JOB J.C., SIZONENKO P. et ROSSIER A. - Pheochromocytome et phacomatoses. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 114, 1061-1067, 1963.
- KASER H., BETTEX M. et von STUDNITZ W. - Further observations on the determination of catecholamine metabolites in tumors of sympathetic nervous system. Arch. Dis. Childh., 39, 168-171, 1964.
- KASZNER M. - Et tilfaelde af phaeochromocytoma malignum (paraganglioma malignum) med hypertension og negativ benzodioxan test. Ugesk. Laeger., 117, 1405-1408, 1955.
- KAUFMANN H. et KOCH E. - Recherche sur l'élimination urinaire des dérivés d'oxydation des catécholamines. Presse Med., 67, 1141-1144, 1959.
- KELSALL A.R. et ROSS E.J. - Bilateral pheochromocytoma in two sisters. Lancet, 269, 273-274, 1955.
- KEMPF F.K. - Zur Frage phäochromoblastischer Gewächse ungewöhnlichen Standortes. Zbl. Chir., 80, 1762-1767, 1955.
- KIRSHNER N., GOODALL Mc C. et ROSEN L. - Metabolism of d-l-adrenaline 2 C14 in the human. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98, 627, 1958.
- KLEIN F., ALBRECHT P. et ZUCHA J. - Feochromocytom ako pricina stalej hypertenzie 11 rocneho chlapca. Casop. Lek. Cesk., 92, 571-575, 1953.
- KNAKE E. - Über einen Fall von doppelseitigem Phäochromocytom der Nebenniere und die Bedeutung des Adrenalins im klinischen Bilde dieser Geschwülste. Virchow's Arch. Path. Anat., 308, 615-628, 1942.

- KOFFLER I., BUCK G., WINCARD C., HITCHCOCK P., GUTHRIE R. et TEAGUE R.S. - A case of pheochromocytoma diagnosis by the benzedioxane test. Urinary hormone studies and norepinephrine assay of the tumor. J. Clin. Endocr., 10, 897-909, 1950.
- KREMER D.N. - Medullary tumor of the adrenal gland with hypertension and juvenil arteriosclerosis. A.M.A. Arch. Int. Med., 57, 999-1007, 1936.
- LABADIE P. - Biogénèse et catabolisme des hormones médullo-surréna-liennes. Path. Biol., 8, 1235-1246, 1960.
- LABBE M., TINEL J. et DOUMER - Crises solaires et hypertension paro-xyastique en rapport avec une tumeur surrénale. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 46, 982-990, 1922.
- LA BROSSE E.H., AXELROD J. et SJOERDSMA A. - Urinary excretion of normetanephrine by man. Fed. Proc., 17, 386, 1958.
- LAMY M., FREZAL J., REY J., FAURE C., PELLERIN D., PHILIPPARD M., NEZELOF C. et LALANDE M. - Etude clinique et biologique d'un cas de phéochromocytome. Arch. Franç. Pédiat., 21, 261-266, 1964.
- LAROCHE C. et REBOUL - Les hypertensions artérielles permanentes par phéochromocytome. Sem. Hôp. Paris, 32, 1353-1362, 1956.
- LATOUR H., PUECH P., CRASTES de PAULET A. et HERTAULT J. - Avantages et limites du dosage de l'acide vanil-mandélique pour le diagnostic des phéochromocytomes. Lyon Med., 207; 353-370, 1962.
- LAWRENCE A.M. et FORLAND M. - Glucagon provocative test for pheochromocytoma. J. Lab. Clin. Med., 64, 878, 1964.
- LEGER L., LANDE M. et EPFELBAUM R. - Paragangliome latent et chi-rurgie. Presse Med., 71, 862-864, 1963.
- LENA A. - Quatre observations de phéochromocytomes opérés. Mem. Acad. Chir., 85, 355-363, 1959.
- LINCKE C.A., ROSENTHAL I. et KIEFER J.H. - Bilateral pheochromo-cytoma in a twelve year old boy. J. Urol., 79, 781-784, 1958.
- LINDE P. - En ovanling tumor (phaeochromocytom). Nord. Med., 13, 897-898, 1942.

- LINNEWEH F. - Ueber eine seltene Form des blassen Hochdrucks. Monatssch. Kinderhk., 90, 179-192, 1942.
- LITMAN N.N. et STATE D. - Pheochromocytoma. Use of Dibenamine and Benzodioxane in Surgical therapy. Pediatrics, 4, 735-743, 1949.
- LUKEMEYER G.T. - Pheochromocytoma : case report of diagnosis and surgical cure. J. Indiana Med. Ass., 47, 1377, 1954.
- MACCHIA A., BELLOMO G. et ARENA G. - Su un caso di feocromocitoma. Revist. Pediat. Siciliana, 18, 244-248, 1963.
- Mac COY G.E. et BRIDGEMAN M.L. - Use of drugs in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma : case report. Pediatrics, 6, 286-298, 1950.
- Mac LAURIN J.C. et ARNEIL G.C. - Pheochromocytoma causing ureteric obstruction in a child. Lancet, 280, 426-429, 1961.
- MAEDER G. et FORNI S. - Manifestations oculaires dans le phéochromocytome. Ophtalmologica, 129, 330-334, 1955.
- MAHAUX J.E., DE SHAEFDRIER A.F., VERNIORY A., ENDERLE J., SMETS W., REINHOLD H., DE ROOD M. et MEUNIER A. - Phéochromocytome à symptômes pseudo-hyperthyroïdiens. Ann. Endocr. 24, 93-98, 1963.
- MAIER H.C. et HUMPHREYS G.H. - Intrathoracic phéochromocytoma ; including a case of multiple paraganglioma, of the fonctionnal and non-fonctionnal type. J. Thor. Card. Surg., 36, 635-641, 1953.
- MANGER W.M., FLOCK E.V., BERKSON J., BOLLMAN J.L., ROTH G.M., EALDES E.J. et JACOBS M. - Chemical quantitation of epinephrine and norepinephrine in 13 patients with pheochromocytoma. Circulation, 10, 641-652, 1954.
- MARCHETTI G. - Beitrag zur Kenntniss der pathologischen Anatomie der Nebennieren. Virchow's Arch. Path. Anat., 177, 227-231; 1904.
- MASON R.E. - Pheochromocytoma with false negative benzodioxane test. Amer. J. Med., 11, 524-530, 1951.
- MATISSEK H. - Das Pheochromocytom und seine Beziehungen zur Nebennieren rindenfunktion. Zurgleich ein Beitrag zum doppelseitigem Pheochromocytom in Kindesalter. Arch. Klin. Chir., 265, 517-537, 1950.

- MAYCOCK R.L. et ROSE E. - Insensitivity to epinephrine in a patient with functioning tumor of the adrenal medulla. Amer. J. Med. Sci., 213, 324-330, 1947.
- MEGEVAND A., MONTANT R., MOTTRIRONI G., FERRIER S. et MAEDER G. - A propos d'un phéochromocytome chez un enfant de 7 ans. Lyon Chir. 53, 183-193, 1957.
- MELICOW M.M. - Tumors and hyperplasias of the adrenal glands. In ARIEL I. M. and PACK G.T. : "Cancer and allied disease in infancy and childhood". Little Brown and Co, edit., BOSTON, 1960, chap. 14, 314-340.
- MICHALOWSKI E., OSZACKI J. et MODELSKI W. - Das Phäochromocytom im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis, 28, 20-22, 1960.
- MILLIEZ P., CARREZ P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF P., SAMARCO P., VIGNERON A. et JACQUILLAT C. - Phéochromocytome vésical. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 1019-1025, 1963.
- MILLIEZ P., NEDELEC M., FRITEL D., LAGRUE G., SAMARCO P., JACQUILLAT C. et IDATTE J.M. - Les phéochromocytomes malins. A propos de 2 observations. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 1007-1018, 1963.
- MOORE T.C. et SCHUMACKER H.B. Jr. - Adrenaline producing tumors in childhood. Ann. Surg., 143, 256-265, 1956.
- MOSER M., SHEEHAN G. et SCHWINGER H. - Phéochromocytoma with calcification simulating choletithiasis, report of a case. Radiology, 55, 855-858, 1950.
- NAHAS G.G., MANION W.C., BRUNSON J.C. et LIGOU J.C. - Lésions cardiaques par excès de norepinephrine. Presse Med., 67, 1079-1082, 1959.
- NASSO I. - Feocromocitoma nell'infanzia. Minerva Med., 46, 1818-1820, 1955.
- NEFF F.C., TICE G., WALKER G.A. et OCKERBLAD N. - Adrenal tumors in femal infant. J. Clin. Endocr., 2, 125-127, 1942.
- NEGRI M. et VANONI R.P. - A propos d'un cas de phéochromocytome chez un enfant de 12 ans. Helvet. Paed. Acta, 9, 1-19, 1954.

- NEILL C.A. et SMITH G. - Bilateral pheochromocytoma in a 6 year old boy. Arch. Dis. Childh., 27, 286-290, 1952.
- NEIMANN N., PIERSON M., LESURE J., VERT P. et GILGENKRANZ G. - Phéochromocytome chez une fillette de 10 ans. Diagnostic topographique par dosage des catécholamines du sang à différents niveaux. Arch. Franç. Pediat., 16, 1372-1377, 1959.
- NEIMANN N., PIERSON M., KASER H. et OLIVE D. - Phéochromocytome à symptomatologie insolite. Ann. Paed., 202, 125-126, 1964.
- NIKOLAEV O.V. et BELIKOVA E.I. - Sluchai feokromotsitomy u rebenka. Probl. Endokr. Gormonoter. (Moscou), 5, 92-93, 1959.
- PALMIERI G., IKKOS D. et LUFT R. - Malignant pheochromocytoma. Acta Endocr., 36, 549-560, 1961.
- PANOFF A. - Das Phäochromocytom im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk., 111, 217-221, 1963.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, MILLIEZ P., DUBOST C., LAROCHE C., RENIER J.C. et JOLLY J.P. - Hypertension artérielle permanente maligne d'apparition récente. Tumeur surrénale découverte par le rétro-pneumo-péritoine. Ablation chirurgicale d'un médullosurrénalome. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 77, 1267-1276, 1951.
- PITCAIRN D.M. et YOUMANS W.B. - The nature of pressor substances in pheochromocytomas. Circulation, 2, 505-512, 1950.
- POPPER E.N. et THERON P. - Pheochromocytoma in a Bantu child. South African Med. J., 28, 286-291, 1954.
- QUAISER K. - On hypertension in children ; pheochromocytoma. Hazards in diagnosis and treatment. Wien. Klin. Wchnschr., 72, 165-169, 1960.
- RABIN C.B. - Chromaffin cell tumor suprarenal medulla. A.M.A. Arch. Path., 7, 228-243, 1929.
- RAINIER-POPE S. - Pheochromocytoma in a child ; a case with some unusual features. South African Med. J., 34, 255-257, 1960.
- RIBOTTA G., RAGLIONI A. et SELLI M. - I feocromocitomi. Anatom. Chir., 5, 333-386, 1960.

- MAYCOCK R.L. et ROSE E. - Insensitivity to epinephrine in a patient with functioning tumor of the adrenal medulla. Amer. J. Med. Sci., 213, 324-330, 1947.
- MEGEVAND A., MONTANT R., MOTTRIRONI G., FERRIER S. et MAEDER G. - A propos d'un phéochromocytome chez un enfant de 7 ans. Lyon Chir. 53, 183-193, 1957.
- MELICOW M.M. - Tumors and hyperplasias of the adrenal glands. In ARIEL I. M. and PACK G.T. : "Cancer and allied disease in infancy and childhood". Little Brown and Co, edit., BOSTON, 1960, chap. 14, 314-340.
- MICHALOWSKI E., OSZACKI J. et MODELSKI W. - Das Phäochromocytom im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis, 28, 20-22, 1960.
- MILLIEZ P., CARREZ P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF P., SAMARCO P., VIGNERON A. et JACQUILLAT C. - Phéochromocytome vésical. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 1019-1025, 1963.
- MILLIEZ P., NEDELEC M., FRITEL D., LAGRUE G., SAMARCO P., JACQUILLAT C. et IDATTE J.M. - Les phéochromocytomes malins. A propos de 2 observations. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 1007-1018, 1963.
- MOORE T.C. et SCHUMACKER H.B. Jr. - Adrenaline producing tumors in childhood. Ann. Surg., 143, 256-265, 1956.
- MOSER M., SHEEHAN G. et SCHWINGER H. - Phéochromocytoma with calcification simulating choletithiasis, report of a case. Radiology, 55, 855-858, 1950.
- NAHAS G.G., MANION W.C., BRUNSON J.C. et LIGOU J.C. - Lésions cardiaques par excès de norepinephrine. Presse Med., 67, 1079-1082, 1959.
- NASSO I. - Feocromocitoma nell'infanzia. Minerva Med., 46, 1818-1820, 1955.
- NEFF F.C., TICE G., WALKER G.A. et OCKERBLAD N. - Adrenal tumors in femal infant. J. Clin. Endocr., 2, 125-127, 1942.
- NEGRÌ M. et VANONI R.P. - A propos d'un cas de phéochromocytome chez un enfant de 12 ans. Helvet. Paed. Acta, 9, 1-19, 1954.

- NEILL C.A. et SMITH G. - Bilateral pheochromocytoma in a 6 year old boy. Arch. Dis. Childh., 27, 286-290, 1952.
- NEIMANN N., PIERSON M., LESURE J., VERT P. et GILGENKRANZ G. - Phéochromocytome chez une fillette de 10 ans. Diagnostic topographique par dosage des catécholamines du sang à différents niveaux. Arch. Franç. Pediat., 16, 1372-1377, 1959.
- NEIMANN N., PIERSON M., KASER H. et OLIVE D. - Phéochromocytome à symptomatologie insolite. Ann. Paed., 202, 125-126, 1964.
- NIKOLAEV O.V. et BELIKOVA E.I. - Sluchai feokromotsitomy u rebenka. Probl. Endokr. Gormonoter. (Moscou), 5, 92-93, 1959.
- PALMIERI G., IKKOS D. et LUFT R. - Malignant pheochromocytoma. Acta Endocr., 36, 549-560, 1961.
- PANOFF A. - Das Phäochromocytom im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk., 111, 217-221, 1963.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, MILLIEZ P., DUBOST C., LAROCHE C., RENIER J.C. et JOLLY J.P. - Hypertension artérielle permanente maligne d'apparition récente. Tumeur surrénale découverte par le rétro-pneumo-péritoine. Ablation chirurgicale d'un médullosurrénalome. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 77, 1267-1276, 1951.
- PITCAIRN D.M. et YOUNG W.B. - The nature of pressor substances in pheochromocytomas. Circulation, 2, 505-512, 1950.
- POPPER E.N. et THERON P. - Pheochromocytoma in a Bantu child. South African Med. J., 28, 286-291, 1954.
- QUAISER K. - On hypertension in children ; pheochromocytoma. Hazards in diagnosis and treatment. Wien. Klin. Wchnschr., 72, 165-169, 1960.
- RABIN C.B. - Chromaffin cell tumor suprarenal medulla. A.M.A. Arch. Path., 7, 228-243, 1929.
- RAINIER-POPE S. - Pheochromocytoma in a child ; a case with some unusual features. South African Med. J., 34, 255-257, 1960.
- RIBOTTA G., RAGLIONI A. et SELLI M. - I feocromocitomi. Anatom. Chir., 5, 333-386, 1960.

- RICHMOND J., FRAZER S.C. et MILLAR D.R. - Paroxysmal hypotension due to an adrenal secreting pheochromocytoma. *Lancet*, 281; 904-906, 1961.
- ROBINSON M.J. et WILLIAMS A. - Clinical and pathological details of two cases of pheochromocytoma in childhood, *Arch. Dis. Childh.* 31, 69-74, 1956.
- ROYER P. - Physiopathologie des hypertensiones artérielles de l'enfant. *Path. Biol.*, 7, 1513-1516, 1959.
- SACK H. von et KOLL J.F. - Ungewöhnliche Beobachtungen beim Phäochromozytom. *Dtsch. Med. Wschr.*, 84, 733-741, 1959.
- SACREZ R., JUIF J.G., LEGAL Y., WITZ J.P., SIAT C. et CARLIER G. - Sympathoblastomes et hypertension artérielle. A propos d'une observation. *Sem. Hôp. Paris (Ann. Ped.)*, 39, 486-493, 1963.
- SCHAEFFER R.L., SCHAEFFER R.L. Jr et CHRISTOPHER J. - Pheochromocytoma with hypertension in childhood. *J. Michigan Med. Soc.*, 53, 75-78, 1954.
- SCHEININ T.M. - Malignant pheochromocytoma. Report of a case. *Acta Clin. Scand.*, 120, 180-187, 1960.
- SCHLEISNER P. - Bilateral pheochromocytoma in a child, the differential diagnosis from nephritis. *Danish Med. Bull.*, 1, 142-146, 1954.
- SCHMITT J. - Les formes viscérales des phacomatoses. G. Doin édit. Paris, 1959.
- SCOTT W.W. et EVERSOLE S.L. - Pheochromocytoma of the urinary bladder. *J. Urol.*, 83, 656-664, 1960.
- SEELEMANN K. - Das Phaeochromocytom im Kindesalter und seine Beziehungen zum Hochdruck. *Zblt. Kinderheilk.*, 68, 191-206, 1950.
- SHEPS S.G., KOTTKE B.A., TYCE G.M. et FLOCK E.V. - Effect of methyl dopa on the metabolism of catecholamines and tryptophan in metastatic pheochromocytoma. Report of two cases. *Amer. J. Cardiol.*, 14, 641-649, 1964.

- SHERWIN R.P. - Histopathology of pheochromocytoma. *Cancer*, 12, 861-877, 1959.
- SHOCKET E. et TELOH H.A. - Aganglionic megacolon, pheochromocytoma, megalo-ureter and neurofibroma. *Amer. J. Dis. Child.*, 94, 185-191, 1957.
- SIAT J.C. - Sympathome et hypertension artérielle ; à propos d'une nouvelle observation. Thèse Strasbourg 1962 (ronéotypée).
- SLCCOMBE G. - Pheochromocytoma in a boy aged ten years. *Am. J. Dis. Child.*, 93, 530-535, 1957.
- SMID A.C. et DUSHANE J.W. - Pheochromocytoma in children. Report of a case. *Amer. J. Dis. Child.*, 90, 81-88, 1955.
- SMITH A.A. et DANCIS J. - Familial pheochromocytoma presenting as familial dysautonomia. *Pediatrics*, 65, 463-465, 1964.
- SMITS M. et HUIZINGA J. - Familial occurrence of pheochromocytoma. *Acta Genet.*, 11, 137-153, 1961.
- SNYDER C.H. et RUTLEDGE L.J. - Pheochromocytoma localisation by aortography. *Pediatrics*, 15, 312-316, 1955.
- SNYDER C.H. et VICK E.H. - Hypertension in children, caused by pheochromocytoma. *Amer. J. Dis. Child.*, 73, 581-601, 1947.
- SOFFER L.J. et GABRILOVE J.L. - Pheochromocytoma and paraganglioma of the adrenal. In "Diseases of the endocrine glands". Lea and Febiger edit., Philadelphia, 1951, 387-403.
- SPENCER B.J., WYATT O.S. et CHISHOLM T.C. - Pheochromocytoma in a 7 year old girl. Report of successful removal. *Minnesota Med.*, 39, 220-222, 1956.
- STACKPOLE R. H., MEYER, MELICOW M. et USON A.C. - Pheochromocytoma in children. *J. Pediat.*, 63, 315-330, 1963.
- STALLINGS J.M. Jr - Pheochromocytoma. *Clin. Proc. Child. Hosp.*, 11, 158-163, 1955.
- STOKES J.M. - Pheochromocytoma in children. *Amer. Surgeon*, 27, 58-61, 1961.

- STROMBECK J.P. et HEDBERG T.P. - Tumeur de la médullo-surrénale avec hypertension paroxystique. Acta Chir. Scand., 82, 177-189, 1939.
- SULAMAA M. et WALLGREN G.R. - On topical diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Acta Chir. Scand., 108, 478-483, 1955.
- SYMINGTON T. et GOODAL A. - Studies in pheochromocytoma : I - Pathological aspects. Glasgow Med. J., 34, 75-96, 1953.
- TALBOT N.B., SOBEL E.H., Mc ARTHUR J.W. et CRAWFORD J.D. - Functionnal endocrinology from birth through adolescence. Harward University Press, Cambridge Mass., 271-289, 1952.
- TAN T.L. et YOUNG B.W. - Pheochromocytoma of the bladder : case report. J. Urol., 87, 63-67, 1962.
- TEVETOGLU F. et CHI-HAO-LEE - Adrenal pheochromocytoma simulating diabete insipidus. Report of a case and review of the other pediatric cases. Amer. J. Dis. Child., 91, 365-379, 1956.
- THIEFFRY S., ARTHUIS M., BARRE C. et HABIB R. - Phéochromocytome de l'enfant. Sem. Hôp. Paris (Ann. Ped.), 34, 1196-1201, 1958.
- THIEFFRY S., JOSEPH R., MARTIN C., JOB J.C. et LORTHOLARY P. - La dysautonomie familiale (syndrome de RILEY-DAY). Symptômes habituels et manifestations atypiques. Arch. Franç. Pediat., 18, 194-199, 1961.
- TISHERMAN S.E., GREGG F.J. et DANOWSKI T.S. - Familial pheochromocytoma. J.A.M.A., 182, 152-156, 1962.
- UNGER H.H. - Ophtalmoneurologische Symptomatik beim Phäochromozytom. Klin. Mbl. Augenheilk., 130, 176-189, 1957.
- VERTES V., ANGELES J. et KANTER Y. - Pheochromocytoma. Amer. J. Surg., 103, 775-781, 1962.
- VIRANYI A., SZENDEI A. et KOMAROMY J. - Pheochromocytoma. Experiences in the diagnosis and treatment. Amer. J. Cardiol., 2, 423-429, 1958.
- WAHL H.R. - Neuroblastoma : with a study of a case illustrating the 3 types that arise from the sympathetic system. J. Med. Res., 25, 205-260, 1914.

- WAHL H.R. et ROBINSON D. - Neuroblastoma of the mediastinum with pheochromoblastomatous elements. Arch. Path., 35, 571-578, 1943.
- WARTER J. - Diagnostic topographique du surrénalome hypertensif. Valeur localisatrice des réflexes cutanés abdominaux et dorsaux. Presse Med., 57, 1050-1051, 1949.
- WATT J.M., BUSH R.T. et WALKER L.J. - Pheochromocytoma presenting as paroxysmal tachycardia. Report of a case age ten years. New Zealand Med. J., 59; 541-546, 1960.
- WEHN M. - Pheochromocytoma in a six year old girl. Acta Paed., 46, 463-470, 1957.
- WEIL MALHERBE H. - The fluorimetric estimation of catechol compounds by the ethylene-diamine condensation method. Symposium on catecholamines. Pharmacol. Rev., 11, 278-288, 1959.
- WEIMAN C., BACK K., RUSSO P.E., SHOEMAKER H.A. et WOLF S. - The diagnosis of pheochromocytoma by demonstration of pressor substances in the urine and by retroperitoneal pneumography. Ann. Int. Med., 41, 131-139, 1954.
- WELTI H., RIVOIRE R., REYELLI G. et SCHNEIDER S. - A propos d'un phéochromocytome opéré avec succès. Mém. Acad. Chir., 79, 750-762, 1953.
- WEN SHIH-YU et FU SHOU-SHAN - Pheochromocytoma : a brief review and report of 2 cases. Chinese Med. J., 71, 399-411, 1953.
- WIESEL J. - Der heutige Stand der Lehre von der Arteriosklerose und ihre medikamentöse Behandlung. Wien. Klin. Wschr., 22, 401-408, 1909.
- WOLF R.L., MENDLOWITZ M., ROBOZ J. et GITLOW S.E. - New rapid test for pheochromocytoma ; urinary assay of normetanephrine, metanephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. J.A.M.A. 188, 859-861, 1964.
- WORDSWORTH V.P. - Pheochromocytoma in a child. Anaesthetic management for successful removal. Brit. J. Anaesth., 27, 535-543, 1955.

- YOUNG R.C. et MURRAY W.A. - Familial adrenal pheochromocytoma with sustained hypertension. *Canad. Med. Ass. J.*, 72, 503-509, 1955.
- ZEBEN W. van et SPRANG F.J. van - Een pheochromocytom bideen jongen van 8 jaar. *Maandschr. Kindergeneesk.*, 24, 217-225, 1956.
- ZIMMERMAN I.J., BIRON R.E. et Mc MAHON H.E. - Pheochromocytoma of the urinary bladder. *New England J. Med.*, 249, 25-26, 1953.
- ZINTEL H.A., EAGLE J.F., SKOK P. et ARNAUD S. - Pheochromocytoma in children. Case report and discussion of the use of adrenergic agents in conjunction with operation. *Surgery*, 47, 328-339, 1960.

:--:--:--:

TABLE DES MATIERES

- Introduction	1
- Observation personnelle	3
- Historique - Généralités	11
Fréquence - Age - Etiologie	12
- Etude clinique	15
Circonstances de découverte	15
L'HTA et son retentissement	19
Les troubles associés	22
Les formes asymptomatiques	25
- Formes anatomiques et topographiques	27
Rappel anatomique	27
Formes topographiques	28
Les tumeurs multiples	29
Le phéochromocytome malin	30
- Diagnostic différentiel	33
- Diagnostic positif	37
Etape clinique	37
Etape pharmacodynamique	37
Dosages des catécholamines	40
Diagnostic topographique	44
- Evolution spontanée	49
- Traitement	51
- Anatomie pathologique	59
Etude biologique de la tumeur	61
- Physiopathologie	63
- Conclusions	65
- Index chronologique des observations	67
- Bibliographie	71

Imprimé au Centre de Documentation
et d'Equipement Pédagogiques
47 - 49, Rue Philippe de Lassalle
LYON 4e